Tổng hợp ngược

Phân tích các quy trình tổng hợp Hữu cơ trong bài thi Olympiad Hóa học Quốc gia và Quốc tế

Retrosynthesis analysis – *phân tích tổng hợp ngược* (hay *hồi tổng hợp*) là quá trình xây dựng sơ đồ tổng hợp bằng cách phân tích các phản ứng tạo thành chất đích để từ đó suy ra chất đầu cần sử dụng.

Lời mở đầu

Tổng hợp hữu cơ là một ngành khoa học ra đời cùng với sự ra đời của ngành hoá học hữu cơ. Trong tổng hợp hữu cơ, người ta chỉ biết chất cần tổng hợp nhưng rất khó khăn trong việc lựa chọn chất ban đầu sao cho kinh tế, ít độc hại, hướng chuyển hóa dễ thực hiện và hiệu suất cao. Với phương pháp phân tích cấu trúc của chất cần tổng hợp, qua các bước cắt mạch liên kết (disconnect bond) tương ứng với các phản ứng thực hiện, kết hợp với kiến thức nền tảng về cơ chế phản ứng, hóa học lập thể và suy luận logic từ đó cho biết được chất ban đầu. Phương pháp này được gọi là phương pháp phân tích tổng hợp ngược (hồi tổng hợp/retrosynthesis analysis).

Đối với học sinh chuyên hóa, việc nắm bắt phương pháp này là một điều cần thiết. Nó giúp các em biết cách cắt mạch liên kết của sản phẩm được yêu cầu tổng hợp sao cho nguyên liệu cuối cùng của quá trình cắt mạch được điều chế dễ dàng từ chất ban đầu đề bài cho.

Sau nhiều năm dạy bồi dưỡng học sinh tham gia các kì thi Olympiad cấp Quốc gia – Quốc tế, TS. Đỗ Văn Thanh Nhân đã tổng hợp và biên soạn một quyển chuyên đề về phương pháp này. Từ năm nay, KEM giới thiệu dưới dạng phiên bản cập nhật 2023 thông qua quyển sách này. Hi vọng tài liệu sẽ hữu ích trong quá trình giảng dạy và bồi dưỡng HSGQG.

Tổng quan

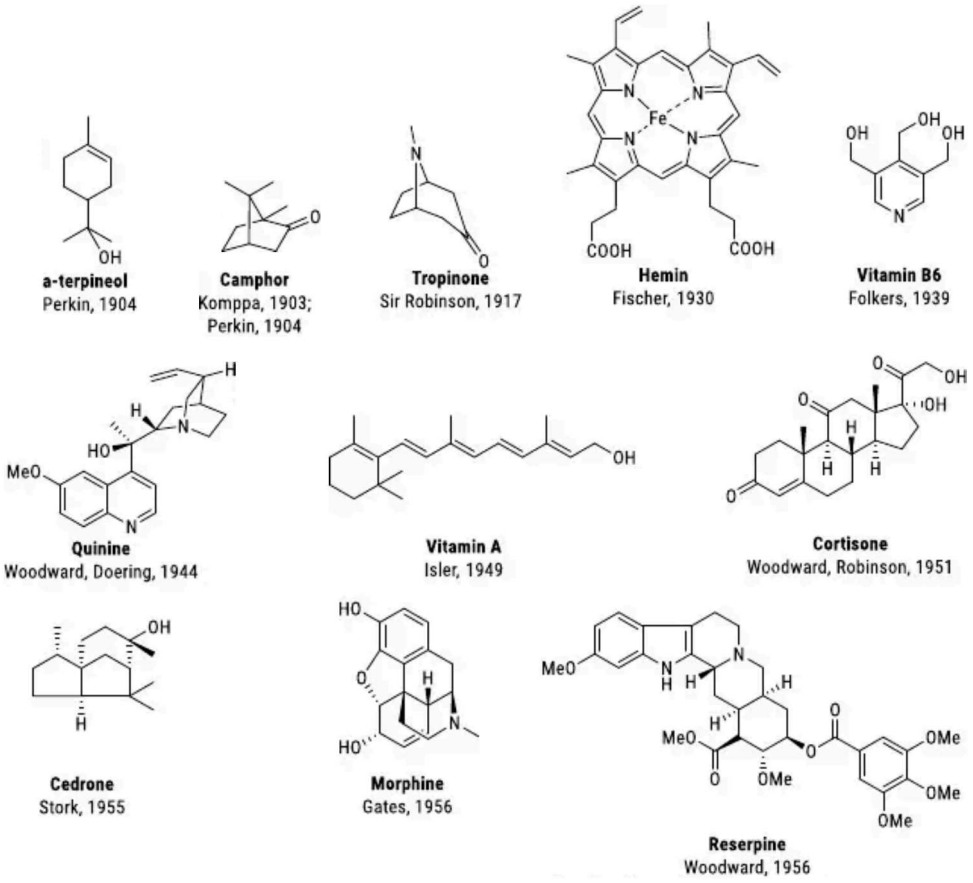
Trong thế giới thực, mọi con đường tổng hợp chẳng bao giờ theo một chuyển hóa có sẵn cho trước mà phải trải qua một quá trình tư duy nhận thức để có thể tạo ra được một con đường tổng hợp hoàn chỉnh. Trước đây quá trình tư duy dựa trên kinh nghiệm, gần như không có tính hệ thống và thiếu logic, nhưng từ khi phương pháp suy luận **retrosynthesis** (tổng hợp ngược/hồi tổng hợp) ra đời thì nó đã tạo nên một bước nhảy vọt trong tổng hợp hữu cơ, từ những cấu trúc nhỏ và đơn giản đã dần được thay thế bằng những cấu trúc phức tạp nhất của tự nhiên. Việc nắm được phần nào phương pháp này chính là đã một phần nào đó có thể giúp giải quyết được các bài tập tổng hợp hữu cơ không theo một dãy chuyển hóa cho trước nào.

Mục tiêu của phần tổng quan này không hề đi sâu chi tiết mà chủ yếu chỉ giới thiệu một cách khái lược phương pháp suy luận này mà thôi.

Lịch sử phương pháp Tổng hợp ngược

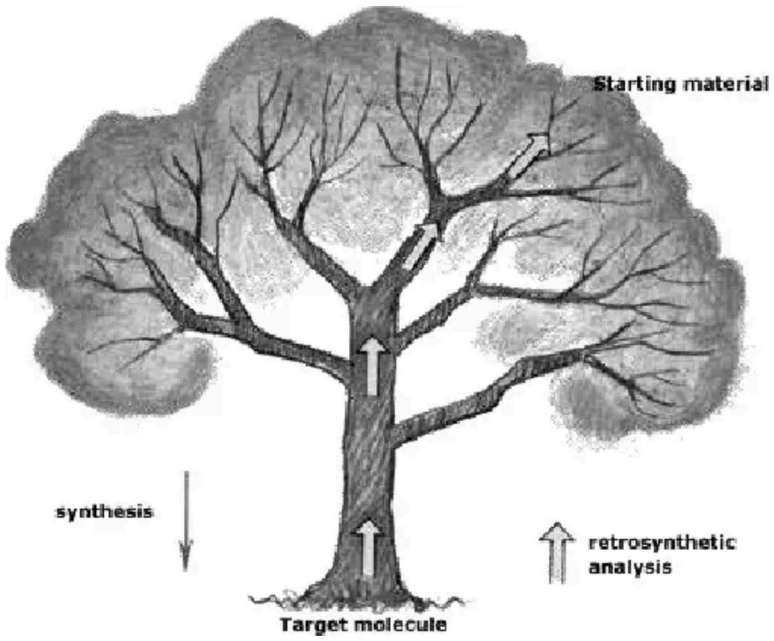
Thách thức lớn với các nhà hóa học, đặc biệt là những người làm tổng hợp hữu cơ chính là việc phải điều chế ra các chất có cấu trúc phức tạp, đặc biệt là những hợp chất có hoạt tính sinh học trong tự nhiên nhằm ứng dụng trong cuộc sống vì lượng chất sẵn có trong tự nhiên không đủ đáp ứng nhu cầu con người. Một thời gian dài công việc này dường như không thể, các nhà hóa học chỉ có thể tạm hài lòng với việc tổng hợp một số phân tử có cấu trúc đơn giản.

Một số nhà nghiên cứu đặc biệt hơn, với những kỹ năng và kiến thức nổi bật, đã có thể tổng hợp được các chất có cấu trúc phức tạp hơn. Nhưng suốt thời gian dài, tổng hợp hữu cơ vẫn chủ yếu dựa vào kinh nghiệm của các nhà hóa học. Họ buộc phải thử với rất nhiều chất đầu phù hợp qua nhiều thực nghiệm rồi truy tìm một loạt các phản ứng hóa học tương ứng để tạo ra chất cần tổng hợp. Thực sự việc này tốn rất nhiều thời gian và công sức, thường dẫn đến rất nhiều kết quả lỗi trước khi tìm được một quy trình thực sự hoàn hảo. Chính việc không có được nhận thức biện chứng về công việc họ đang làm đã dẫn đến tình trạng này, và điều đó làm hạn chế sự thành công trong tổng hợp hữu cơ. Các nhà hóa học thời đó chỉ có thể hài lòng với các cấu trúc nhỏ và đơn giản.



Vào khoảng giữa năm 1960 thì một phương pháp nhận thức khác hơn, hệ thống hơn đã ra đời. Phương pháp này dựa trên ý tưởng chủ yếu dựa vào cấu trúc chất sản phẩm vốn đã được biết, để từ đó thực hiện "bẻ gãy" từng phần của cấu trúc sản phẩm nhằm tìm ra được hợp chất ban đầu có nhiều đặc điểm chung nhất với sản phẩm – kĩ thuật này được gọi là **tổng hợp ngược**. Với sự ra đời của kĩ thuật này thì tổng hợp hữu cơ đã chính thức có được một công cụ lý luận vững chắc nhằm thực hiện được các nghiên cứu tổng hợp tinh vi hơn. Đây chính là quy luật nhận thức biện chứng của cặp phạm trù "từ cái riêng đến cái chung" trong phép biện chứng duy vật. Trong đó từ cái chung (chất sản phẩm) thông qua sự suy luận logic ("bẻ gãy" từng phần phân tử) để thu được từng cái riêng lớn, và tiến hành như vậy với từng cái riêng lớn để thu về được cái riêng nhỏ nhất, cơ bản nhất – từ đó có thể tiến hành tổng hợp.

Phương pháp nhận thức con đường tổng hợp bằng phép tổng hợp ngược có thể xem như là một cái cây. Chúng ta đang ở gốc cây (chất sản phẩm) và muốn leo lên nhánh cây cao nhất (chất ban đầu). Cánh cây trong quá trình này đã phân rất nhiều nhánh, việc của chúng ta chính là phải tìm cho ra được một con đường nhanh và đặc hiệu nhất để có thể đến được đích, điều đó hoàn toàn phụ thuộc vào khả năng của mỗi chúng ta với sự trợ giúp của phương pháp tổng hợp ngược



Sơ đồ hình cây của phương pháp

Với cách nhận thức logic như thế thì tổng hợp hữu cơ đã có thể tổng hợp được các hợp chất mà trước đây không thể tổng hợp được.

Những khái niệm cơ bản

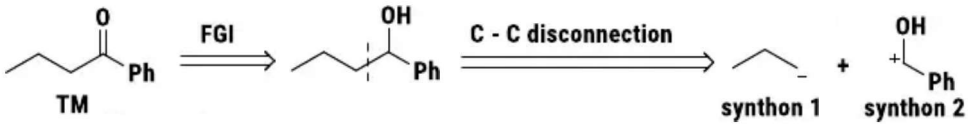
Bẻ gãy phân tử (disconnection): Là một phương pháp suy luận giả định nếu bẻ gãy một liên kết hóa học sẽ cho ra các chất có khả năng kết hợp để tạo ra chất đầu. Quá trình này chính là quá trình nghịch của một phản ứng hóa học, và được ký hiệu bằng mũi tên "suy ra" ⇒

Phản ứng chuyển hóa nhóm chức/FGI (Functional group interconversion)

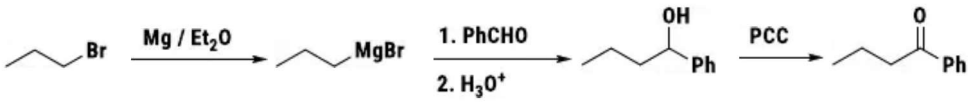
Mảnh phân tử/hợp tử (synthon): Là một sản phẩm của quá trình bẻ gãy phân tử, thường là một ion.

Phân tử cần tổng hợp/TM (target molecule): Là chất cần phải lên kế hoạch tổng hợp

Ta có thể thấy rõ quá trình tổng hợp ngược qua ví dụ tổng hợp phenyl *n*-propyl ketone sau



Sau khi đã phân tích ra các synthon thì việc tổng hợp trở nên đơn giản và rõ ràng hơn bao giờ hết.



Các synthon cho và nhận[1]

Các phản ứng hóa học trong tổng hợp hữu cơ đa số xảy ra theo cơ chế dị ly, vì thế nên sự bẻ gãy các liên kết theo hướng dị ly sẽ tạo thành hai mảnh ion, một mảnh mang điện tích dương (synthon nhận) và một mảnh mang điện tích âm (synthon

[1] donor and acceptor synthon.

cho). Ở bảng sau sẽ cho các phân tử trung hòa tương ứng với các mảnh phân tử nhận được từ quá trình phân tích tổng hợp ngược.

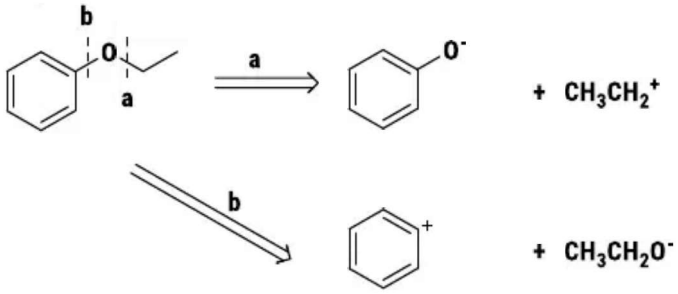
Bảng 1: Các synthon nhận thường gặp

Synthon	Chất
R^+ (carbocation)	RX (X : Hal, OTs)
Ar^+	$ArN_2^+X^-$
RCO^+	RCOX (X : Hal, OCOR', OR')
$HOC^+ = O$	CO_2
$^+CH_2CH_2COR$	$CH_2 = CH - COR$
R^+CHOH	RCHO
R_2C^+OH	R_2CO
$^+CH_2CH_2OH$	epoxide
$RCOCH_2^+$	$RCOCH_2X$ (X: Hal, OTs)

Bảng 2: Các synthon cho thường gặp

Synthon	Chất
R^- (carbanion)	Hợp chất cơ kim
$RC(O^-)=CHR'$ (enolat)	Carbonyl
$RC\equiv C^-$	$RC\equiv CH$
CN^-	Muối cyanide
RCH^-NO_2	RCH_2NO_2
$Ph_3P^+ - CR_2^-$ (ylid)	R_2CHX

Trong một phân tử phức tạp có nhiều hướng để bẻ gãy phân tử thì con đường bẻ gãy tốt nhất là con đường ở đó hai mảnh synthon có thể kết hợp lại bằng phản ứng hóa học đơn giản nhất. Ví dụ:



Rõ ràng hướng a khả thi hơn nhiều so với b, vì phản ứng giữa một anion phenoxide với một dẫn xuất halide xảy ra dễ dàng hơn so với phản ứng giữa một muối diazonium và một alkoxide.

Các phương pháp cắt mạch

Nhắc lại những khái niệm cơ bản

Target molecule (TM): Sản phẩm mục tiêu

Disconnection: Sự cắt mạch liên kết

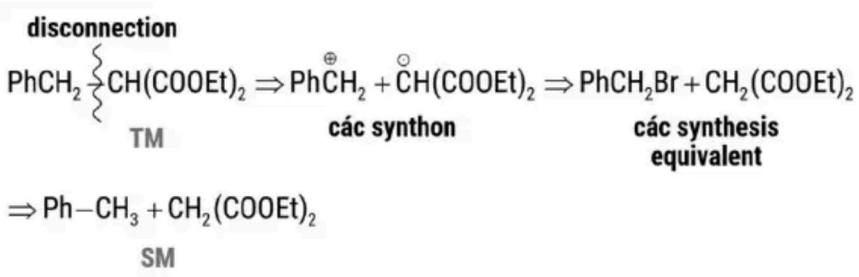
Synthon (hợp tử): Tác chất ý tưởng, là sản phẩm của quá trình cắt đứt một liên kết, thường là cation hoặc anion

Synthesis equivalent: Đương lượng tổng hợp – những hợp chất thật sự tạo nên synthon.

Function group interconversion (FGI): Phản ứng chuyển hóa nhóm chức.

Starting material (SM): nguyên liệu (chất ban đầu).

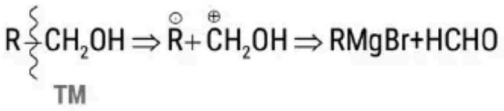
Ví dụ minh họa:

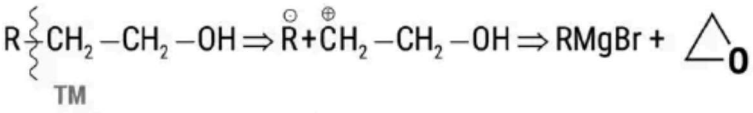


Với các hợp chất đơn chức

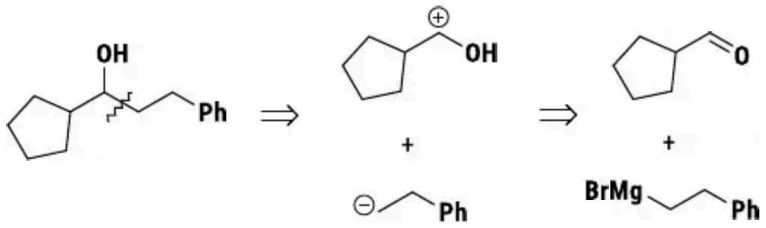
1. Alcohol

a) Alcohol bậc 1

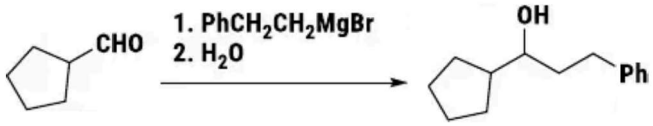




Ví dụ:

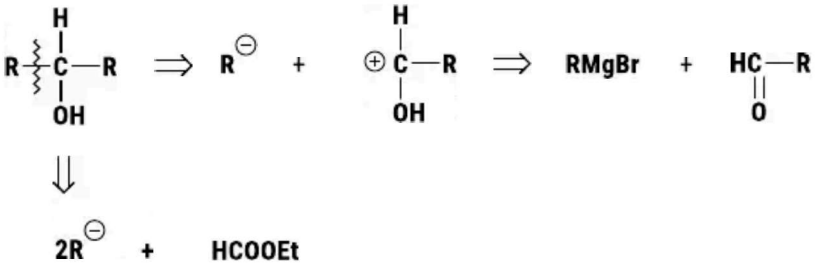


Sơ đồ tổng hợp được đề xuất:

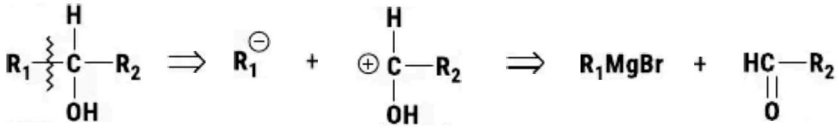


b) Alcohol bậc 2

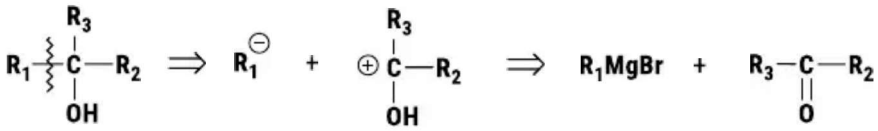
- Trường hợp đối xứng:



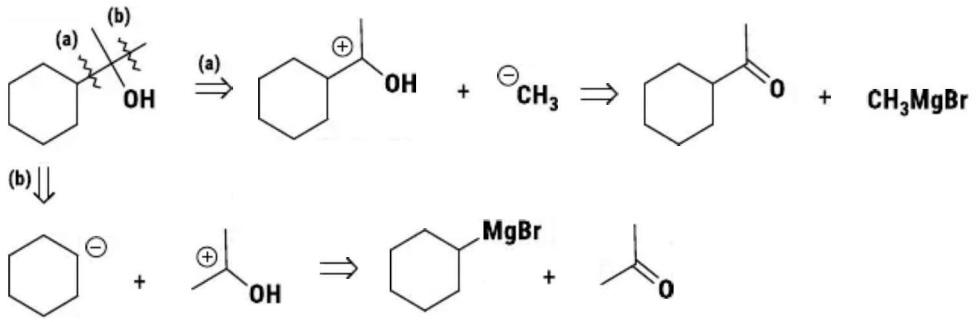
- Trường hợp không đối xứng:



c) Alcohol bậc 3

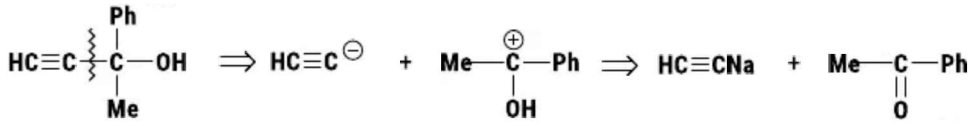


Ví dụ 1:

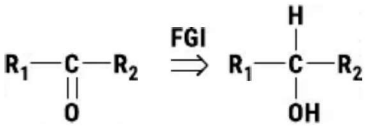


Cả hai hướng (a) và (b) đều phù hợp cơ chế phản ứng, tuy nhiên hướng (b) cho các chất ban đầu dễ tổng hợp hơn nên chọn hướng (b).

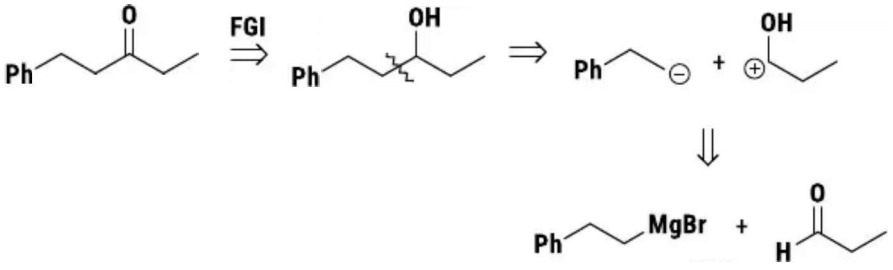
Ví dụ 2:

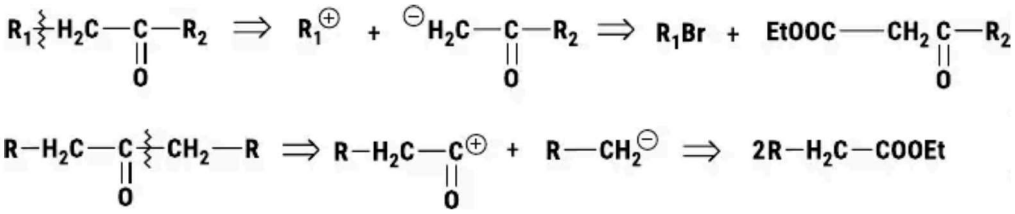


2. Hợp chất carbonyl

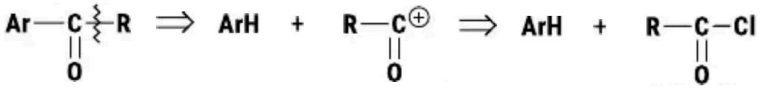


Ví dụ 1:



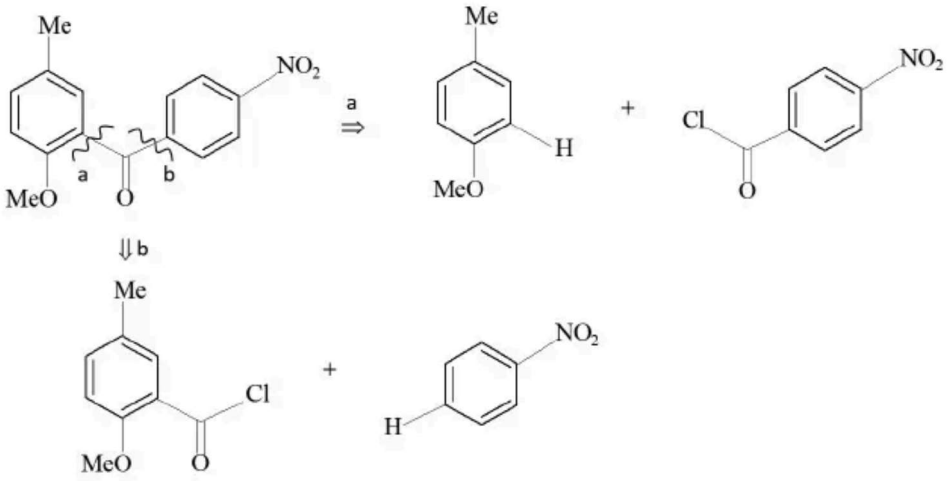


(Phản ứng ngưng tụ Claisen của ester)



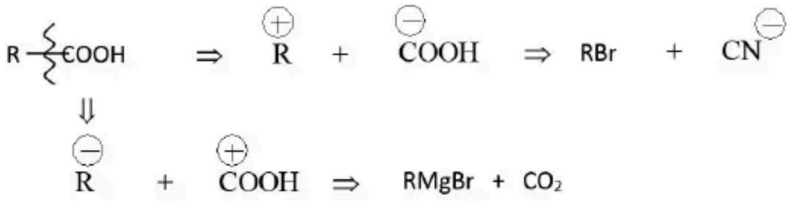
(Phản ứng Friedel-Crafts)

Ví dụ 2:

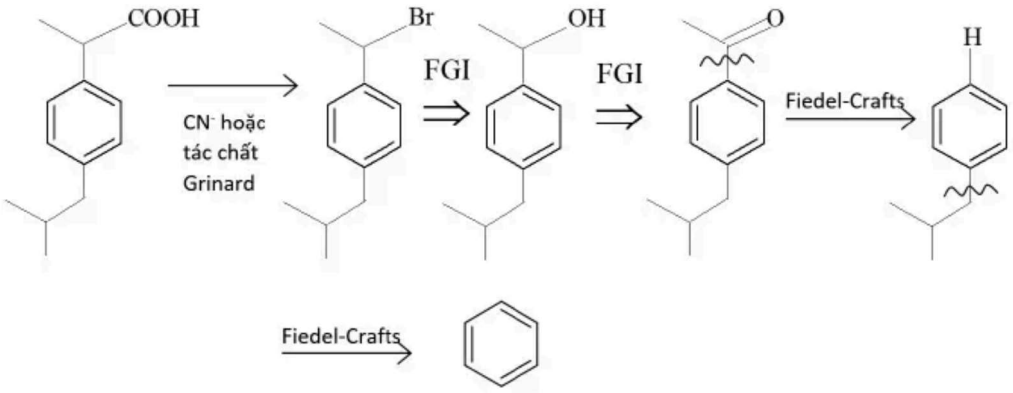


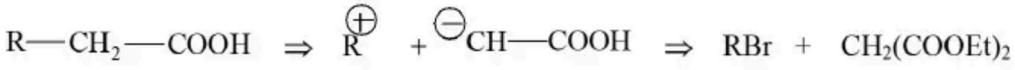
Hướng (b) **không** được vì nhóm nitro định hướng *meta* trong phản ứng Friedel – Crafts. Hướng (a) thuận lợi vì nhóm methoxy định hướng *ortho* ưu tiên hơn so với nhóm methyl.

3. Carboxylic acid

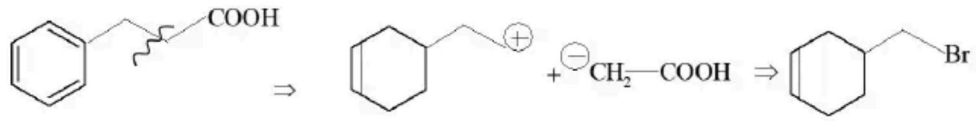


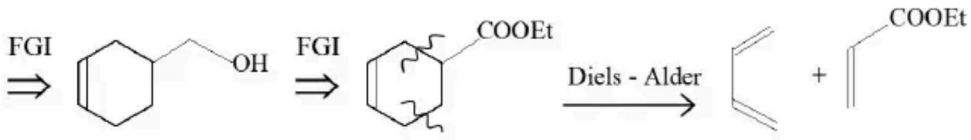
Ví dụ 1:



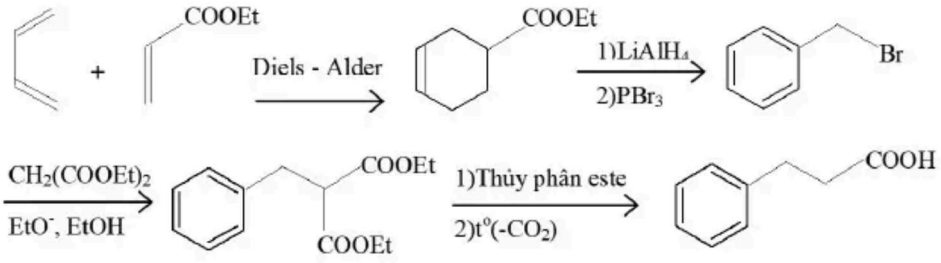


Ví dụ 2:



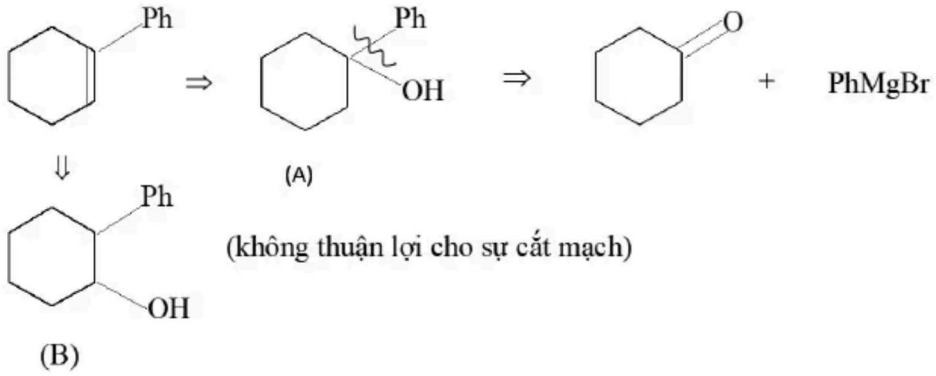


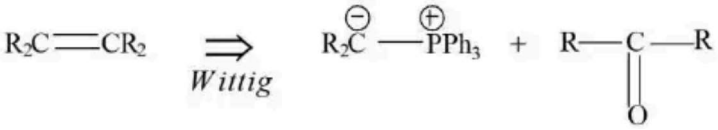
Sơ đồ tổng hợp:



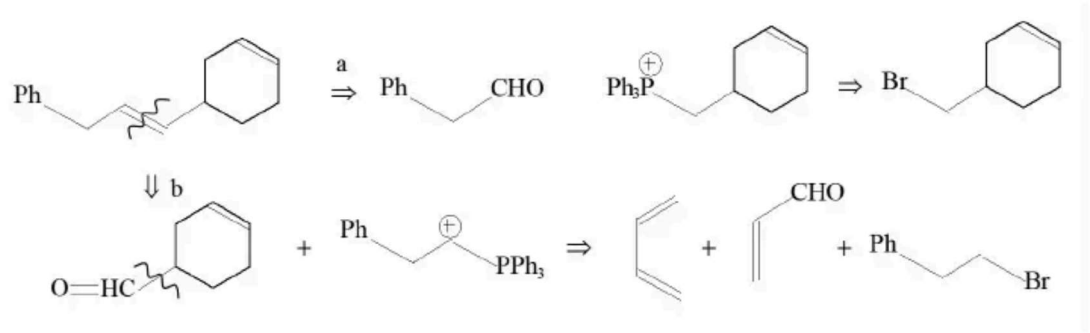
4. Olefin

Ví dụ 1:





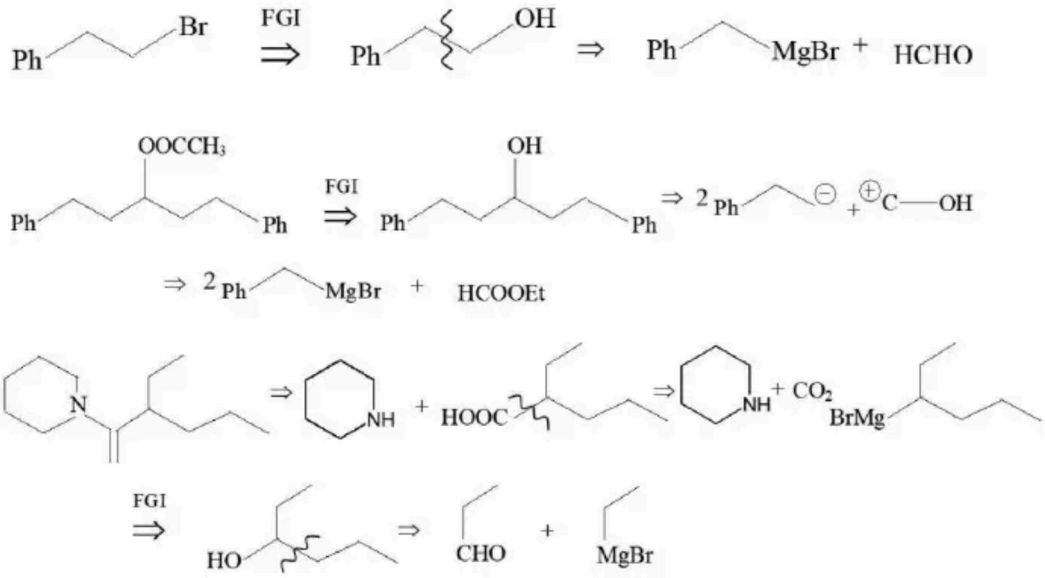
Ví dụ 2:



Chọn hướng (b) vì tạo ra aldehyde dễ cắt mạch theo phản ứng Diels-Alder.

Lưu ý: Đối với các dẫn xuất halogen, ester, amide thì có thể chuyển nhóm chức thành alcohol, acid để sự cắt mạch dễ thực hiện hơn.

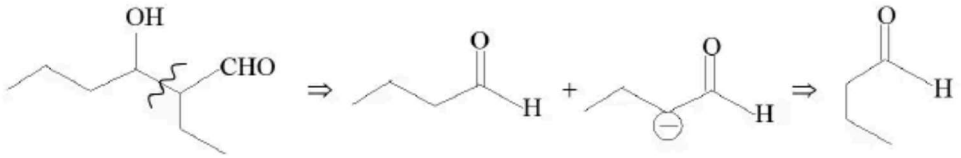
Ví dụ 3:



Với các hợp chất đa chức và tạp chức

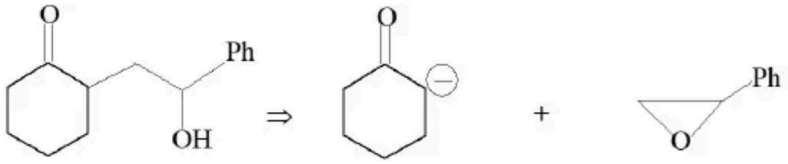
1. β-hydroxy carbonyl

Ví dụ:

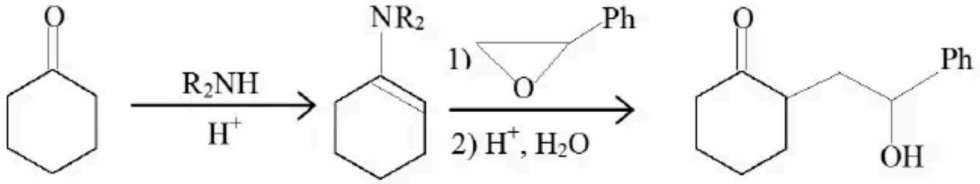


2. γ-hydroxy carbonyl

Ví dụ:

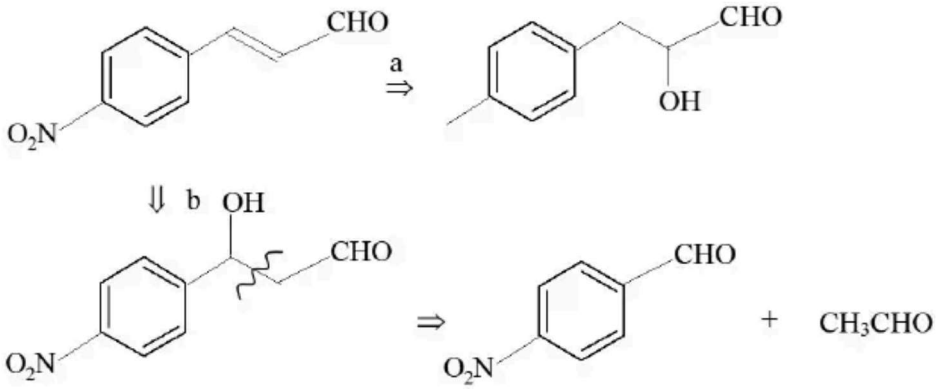


Sơ đồ tổng hợp:



3. Hợp chất α,β-carbonyl không no

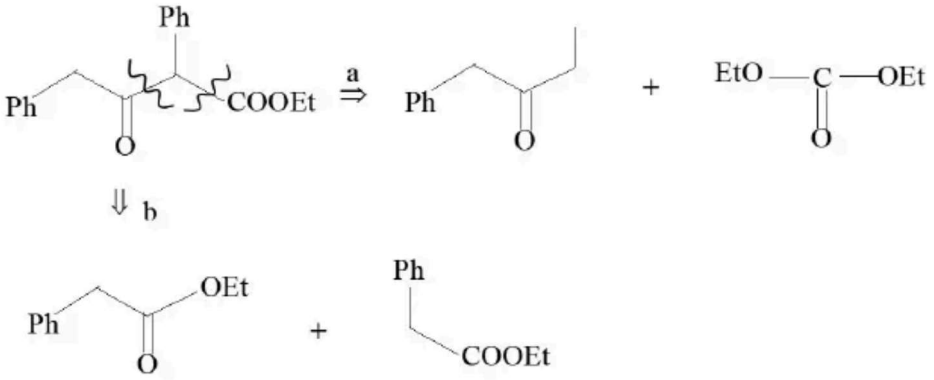
Ví dụ:



Chọn hướng (b) vì thuận lợi cho sự cắt mạch.

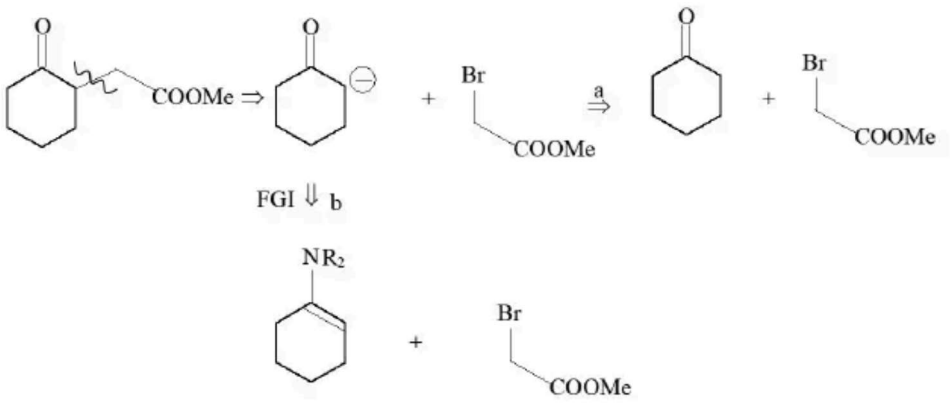
4. Hợp chất 1,3-dicarbonyl

Ví dụ:

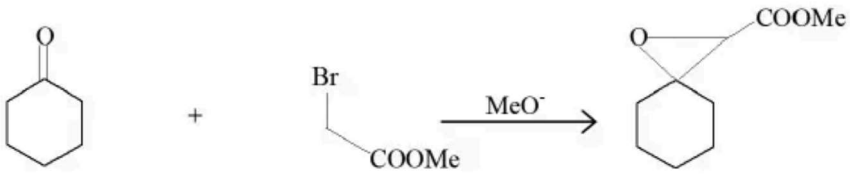


Chọn hướng (b) vì chất ban đầu chỉ sử dụng chất nền kinh tế hơn.

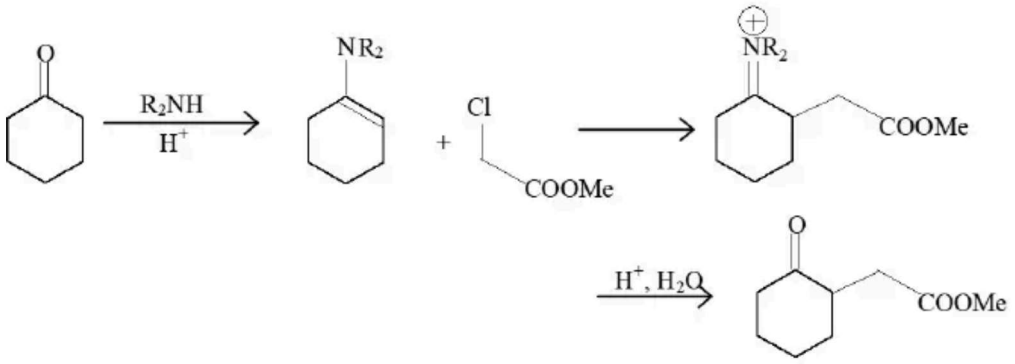
5. Hợp chất 1,4-dicarbonyl



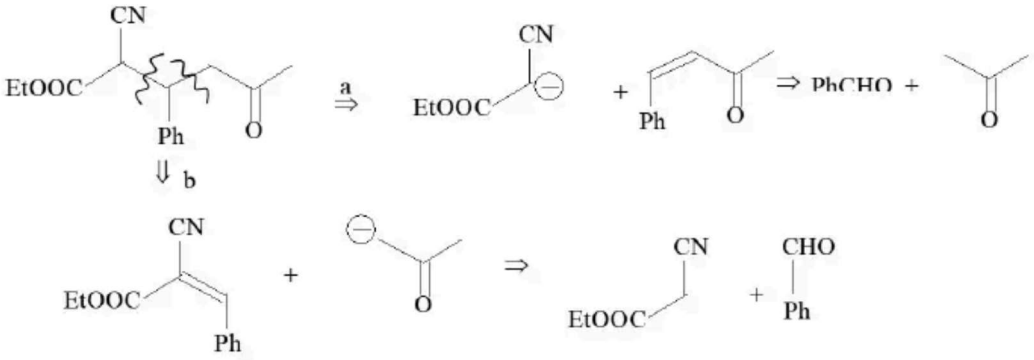
Không thể chọn hướng (a) vì sẽ xảy ra phản ứng khác (Darzens). Vì vậy phải chọn theo hướng (b).



Sơ đồ tổng hợp :

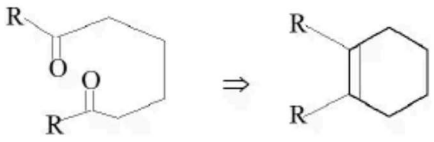


6. Hợp chất 1,5-dicarbonyl

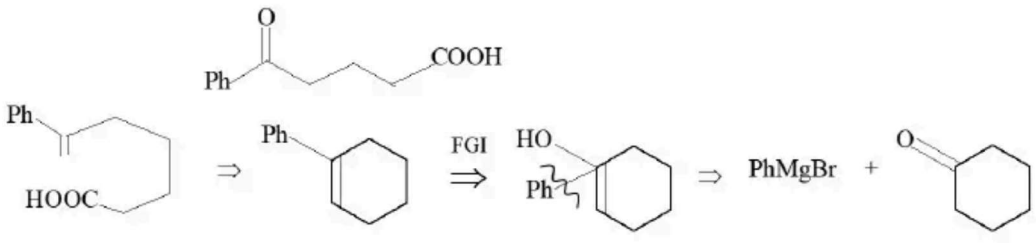


Chọn hướng (a) vì trong phản ứng Michael, hướng (a) tạo ra anion bền hơn.

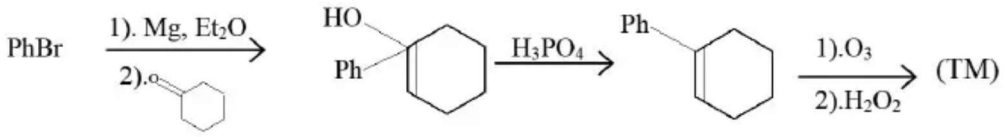
7. Hợp chất 1,6-dicarbonyl



Ví dụ:

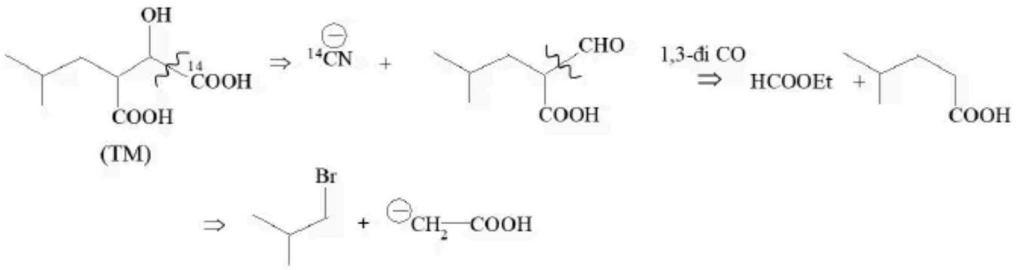


Sơ đồ tổng hợp:

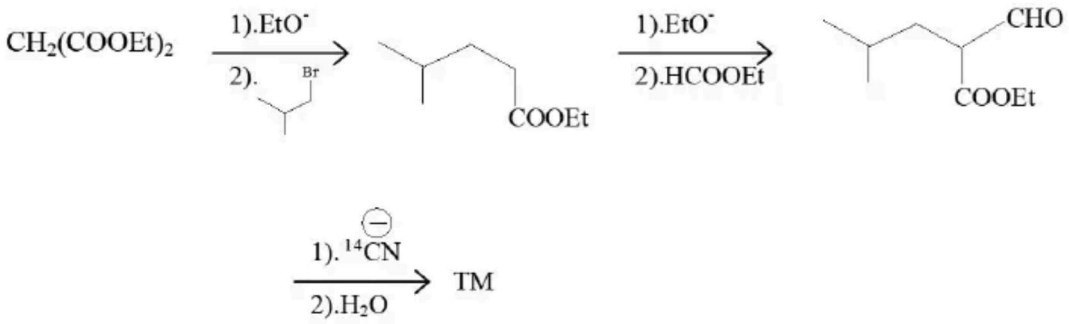


8. Hợp chất α- hydroxyl carboxylic

Ví dụ:

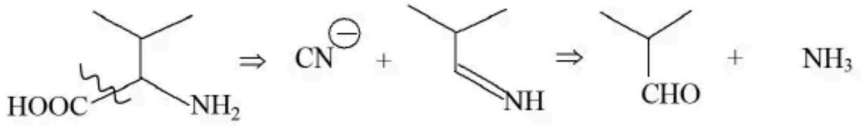


Sơ đồ tổng hợp:

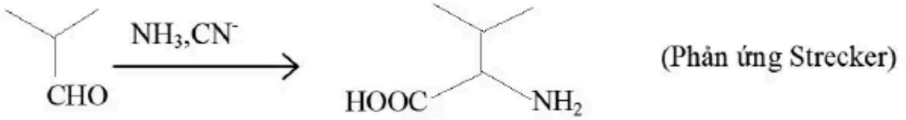


9. Hợp chất α-amino acid

Ví dụ:

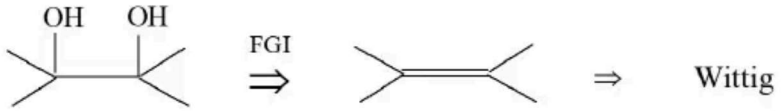


Sơ đồ tổng hợp:

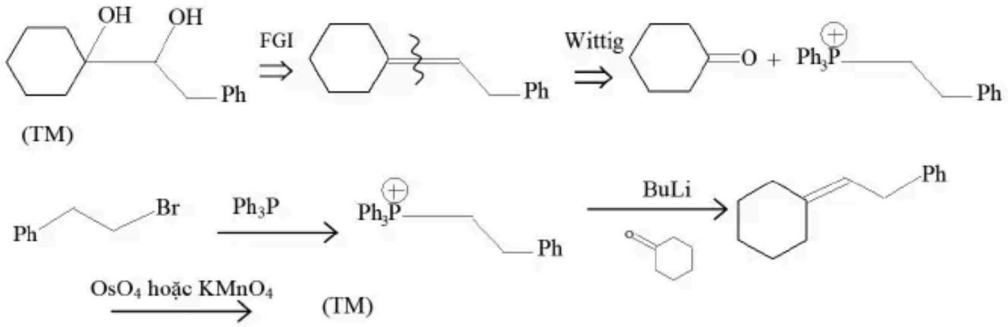


10. Hợp chất 1,2-diol

Ví dụ:

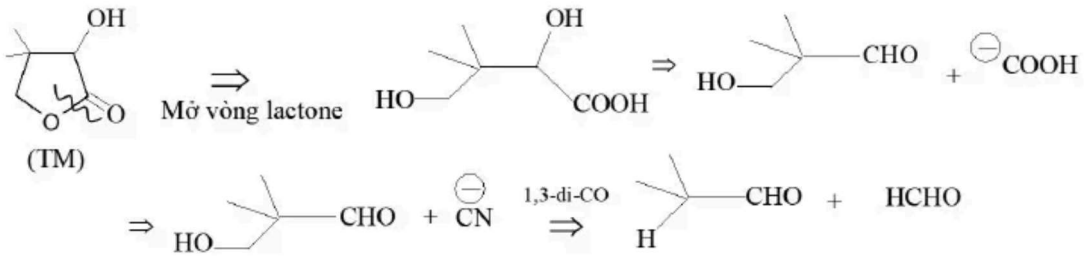


Sơ đồ tổng hợp:

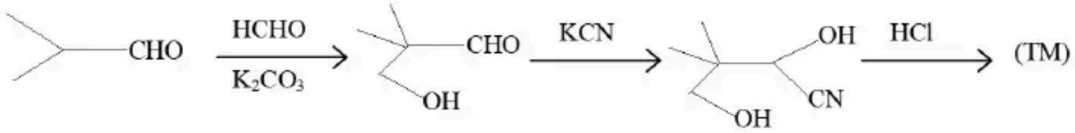


11. Lactone

Ví dụ:

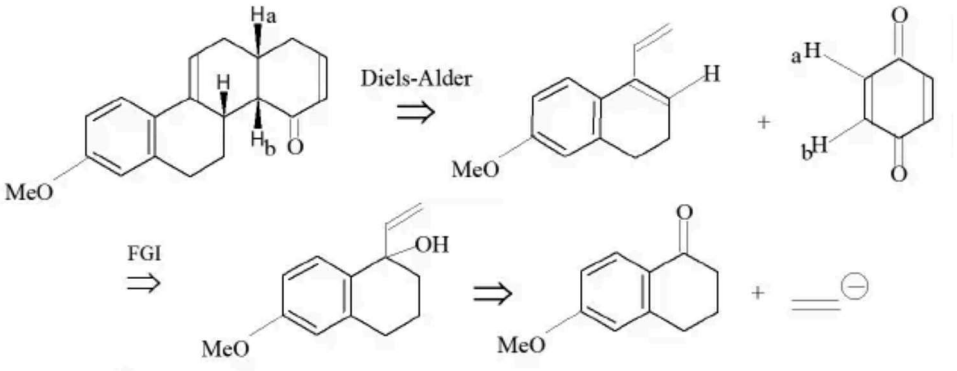


Sơ đồ tổng hợp:

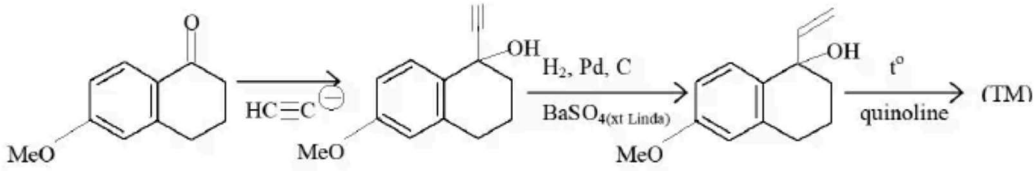


12. Ứng dụng phản ứng chu hoàn (pericyclic)

Ví dụ:

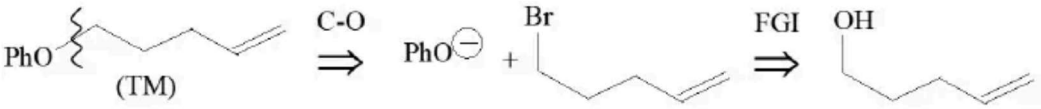


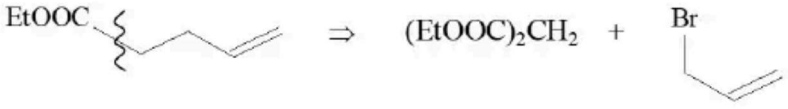
Sơ đồ tổng hợp:



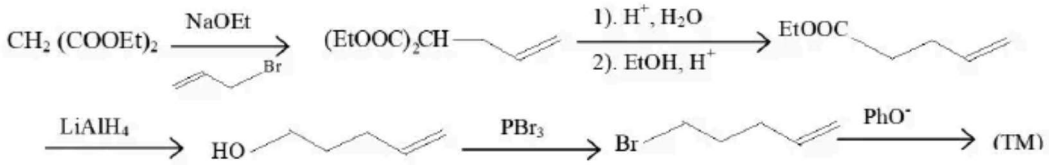
13. Ether

Ví dụ:





Sơ đồ tổng hợp:

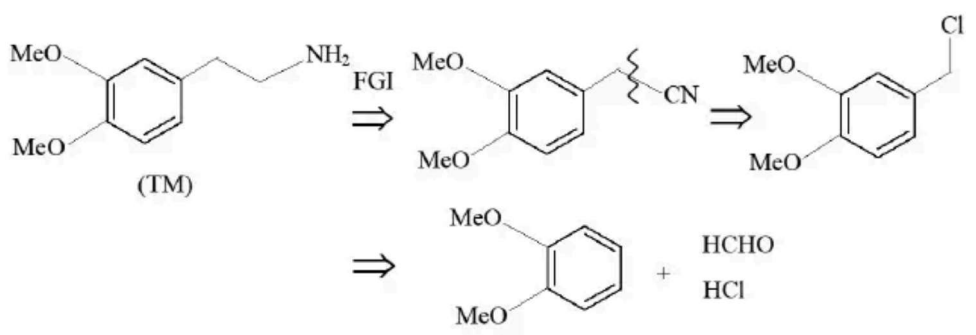


14. Amine

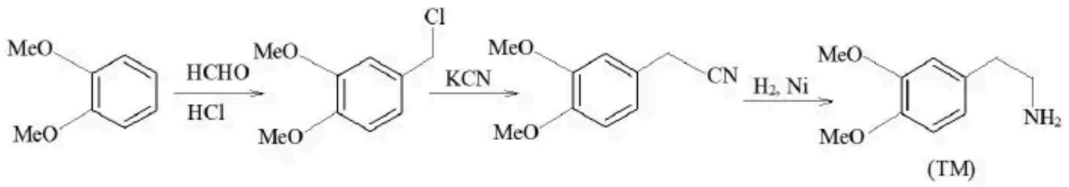
a) Amin bậc 1

- Khử hóa nitrile.

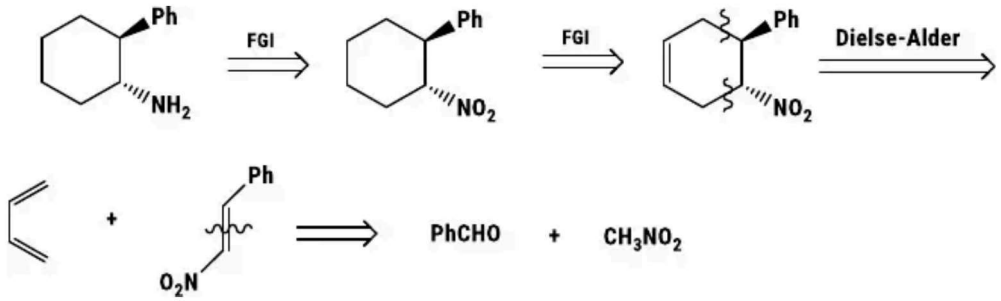
Ví dụ:



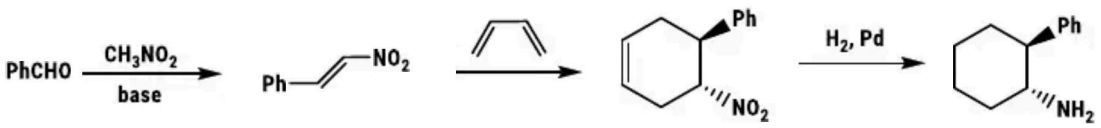
Sơ đồ tổng hợp :



- Khử hóa nitro.

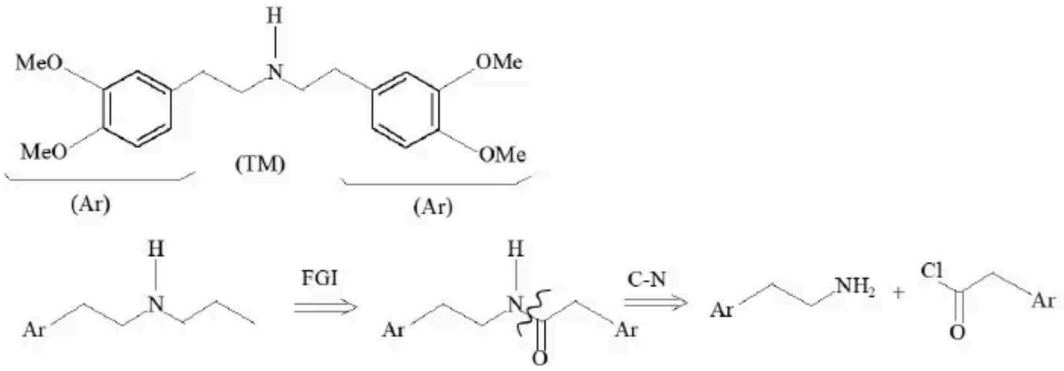


Sơ đồ tổng hợp:

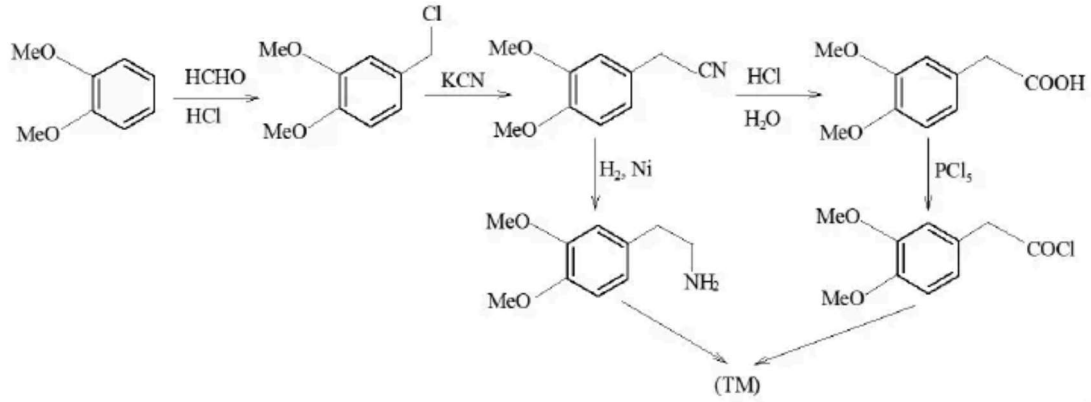


b) Amin bậc 2

Ví dụ:

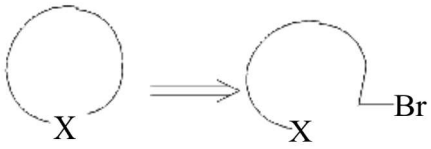


Sơ đồ tổng hợp:

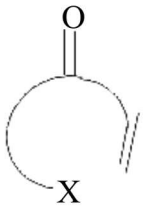


15. Một số hợp chất dị vòng

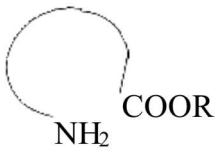
a)



hoặc

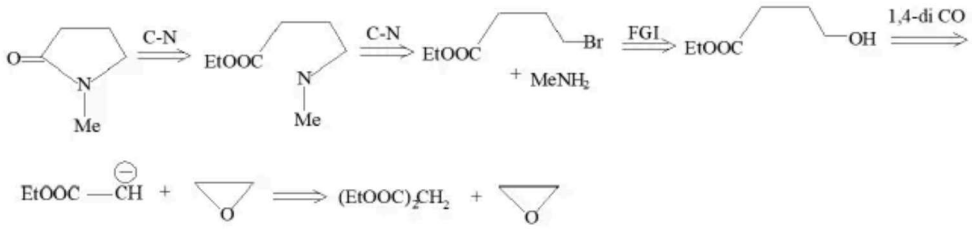


hoặc

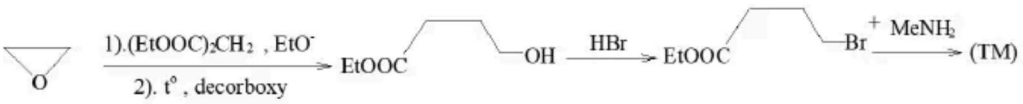


(rồi khử bằng $LiAlH_4$)

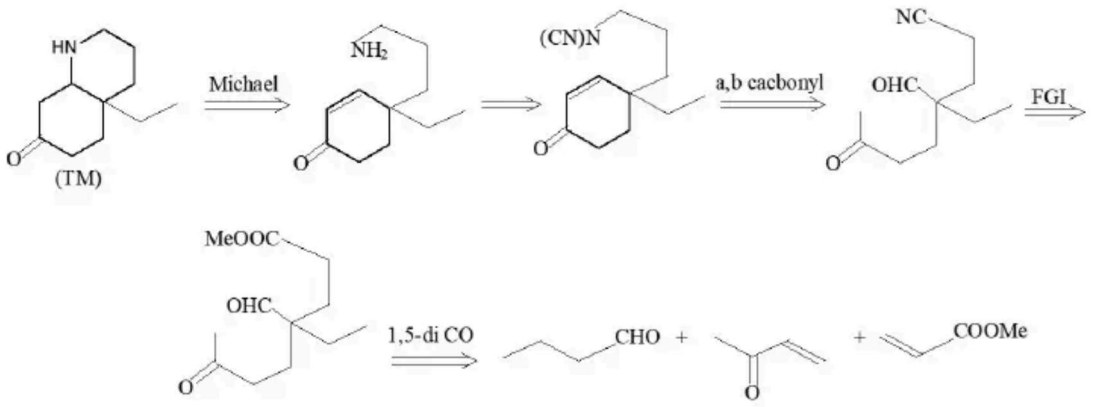
Ví dụ 1:



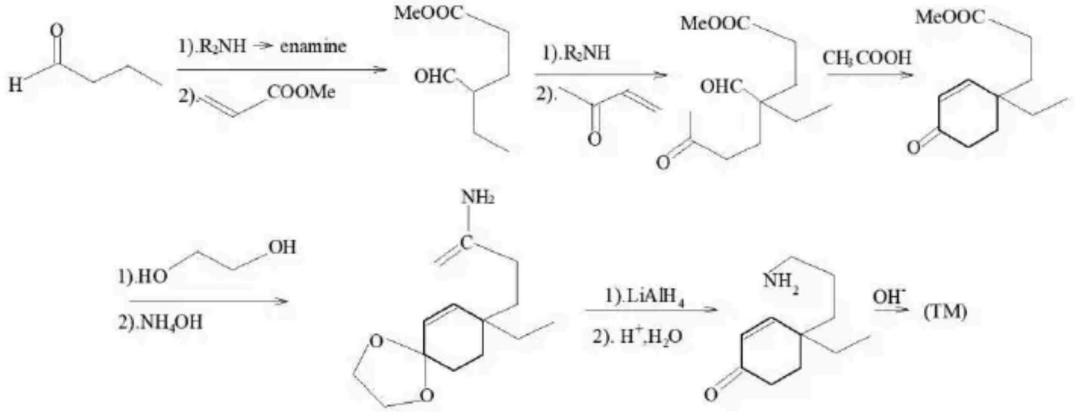
Sơ đồ tổng hợp:



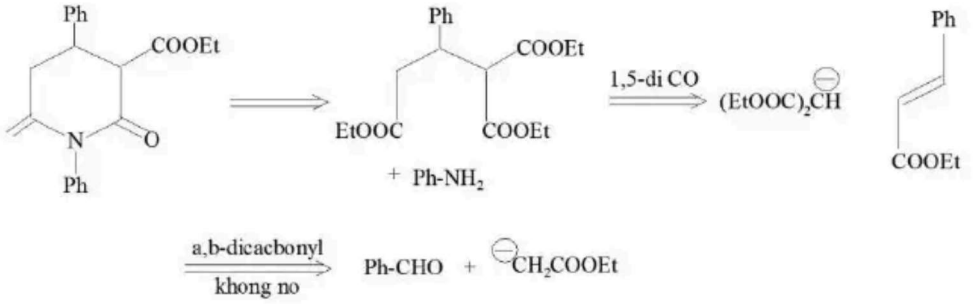
Ví dụ 2:



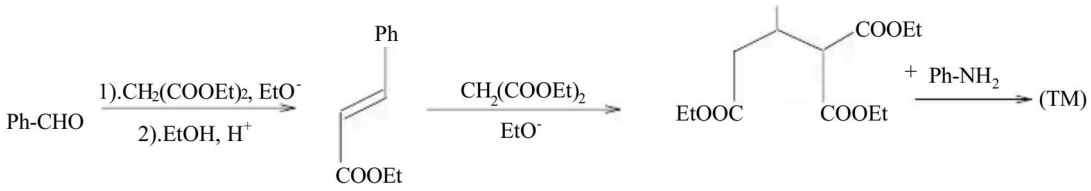
Sơ đồ tổng hợp:



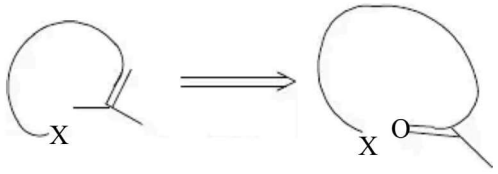
Ví dụ 3:



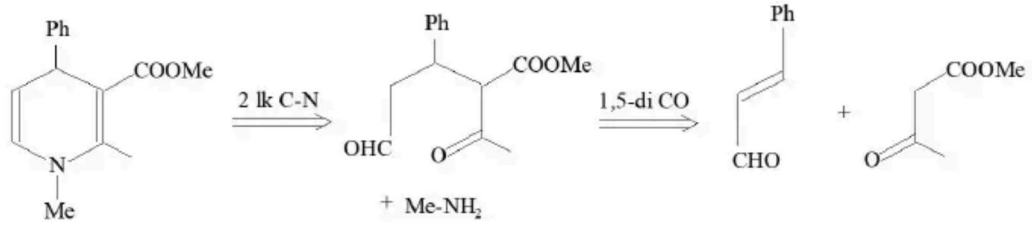
Sơ đồ tổng hợp:



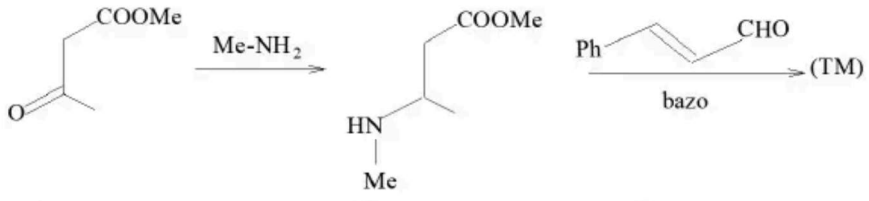
b)



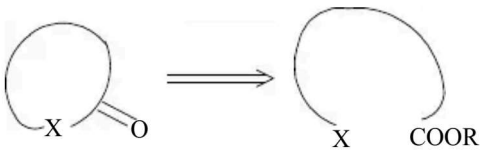
Ví dụ:



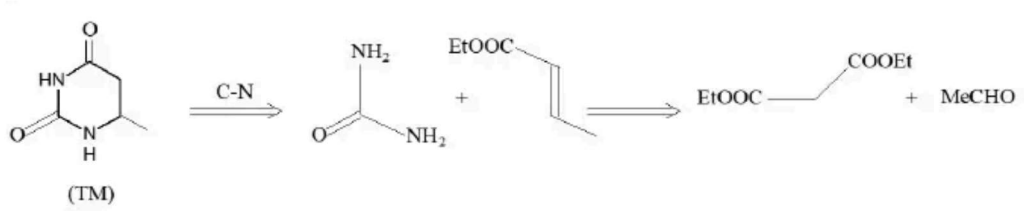
Sơ đồ tổng hợp:



c)



Ví dụ:



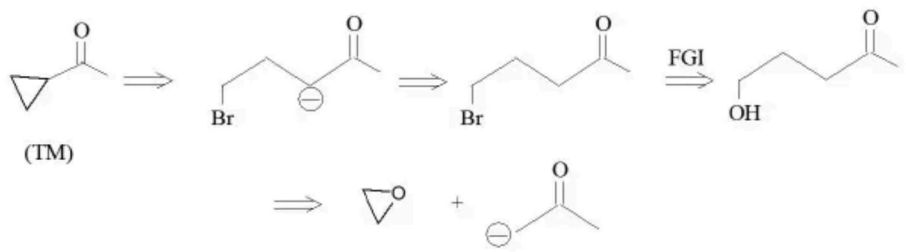
Sơ đồ tổng hợp:

Một số phương pháp tổng hợp các vòng nhỏ: vòng 3 cạnh và 4 cạnh

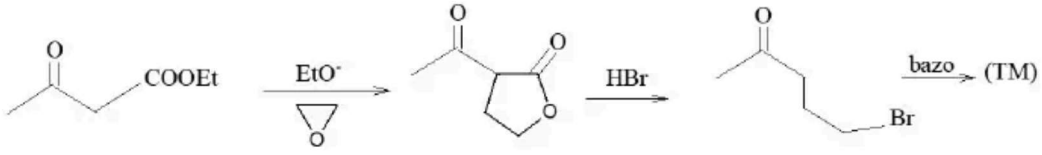
1. Vòng 3 cạnh

- Đi từ γ-halocarbonyl

Ví dụ:



Sơ đồ tổng hợp:

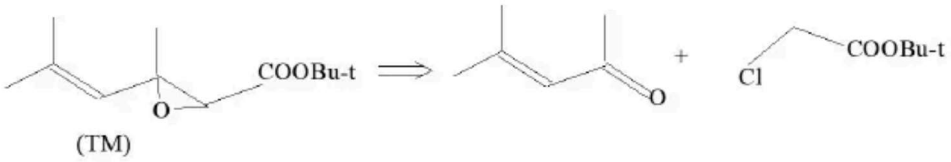


- Đi từ alkene và synthon “X”
  - "X” là “C” ta có carbene.

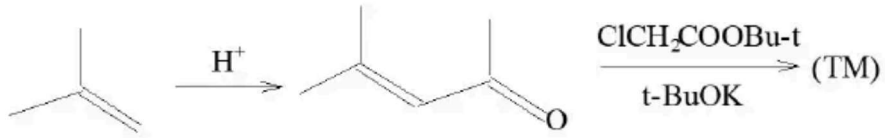
- "X" là "O" thì tác chất là peracid RCOOOH.

- Đi từ α-halocarbonyl và carbonyl.

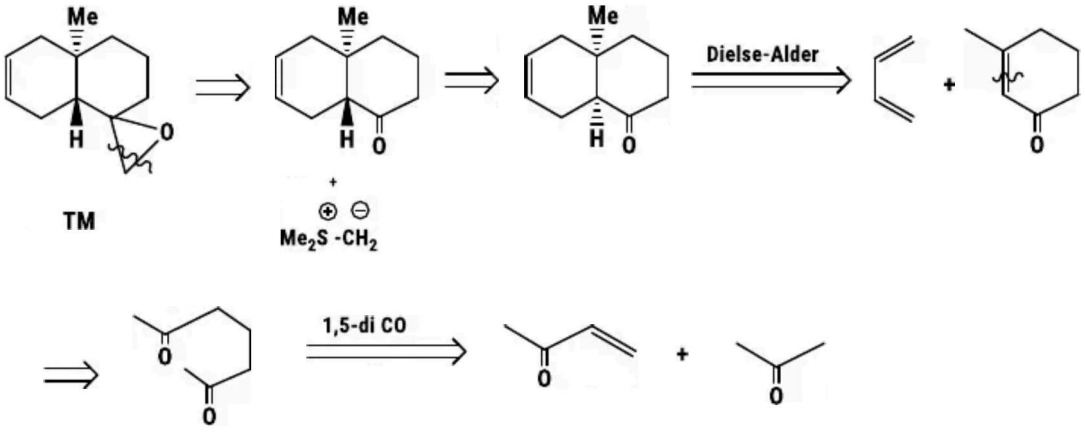
Ví dụ:



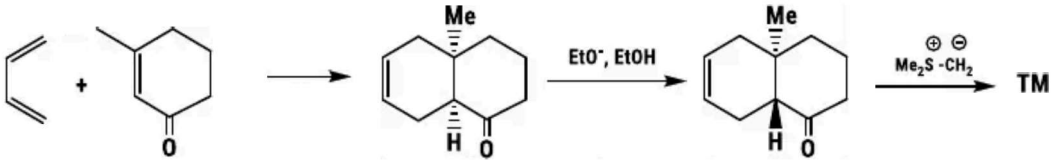
Sơ đồ tổng hợp:



- Đi từ sulfur ylide và carbonyl/

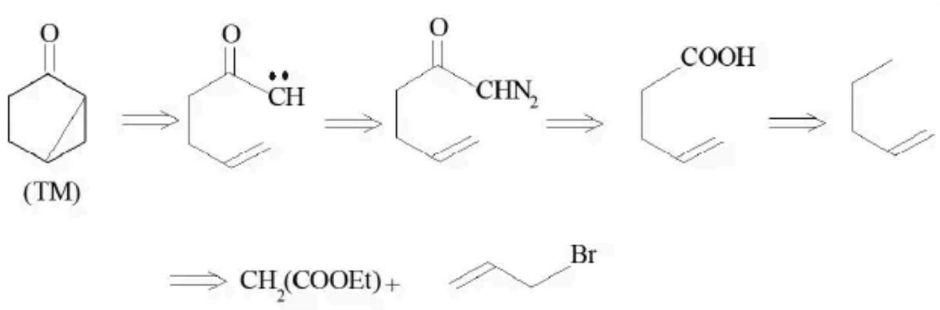


Sơ đồ tổng hợp:

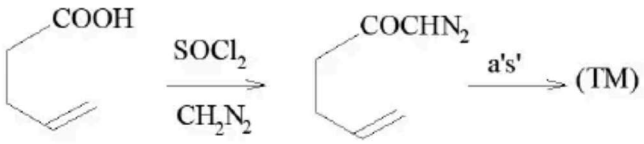


- Đi từ hợp chất diazo.

Ví dụ:



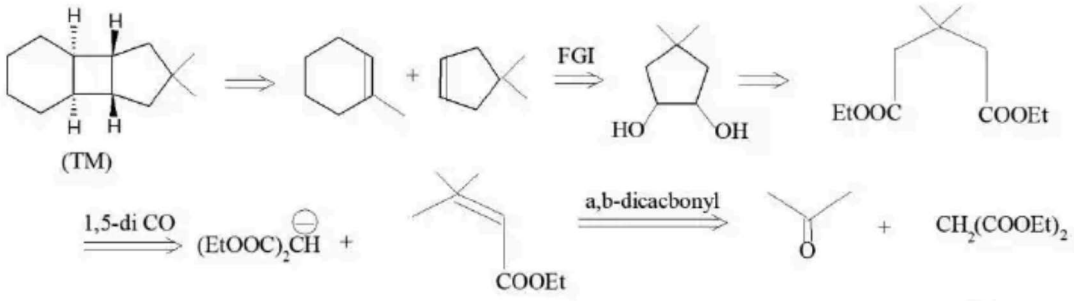
Sơ đồ tổng hợp:



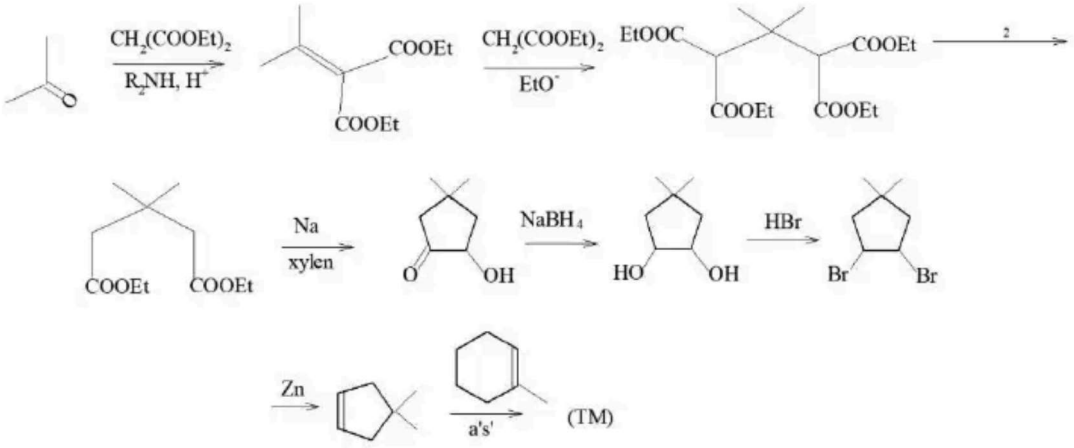
2. Vòng 4 cạnh

- Dùng phản ứng quang hóa 2+2 vòng hóa alkene.

Ví dụ:

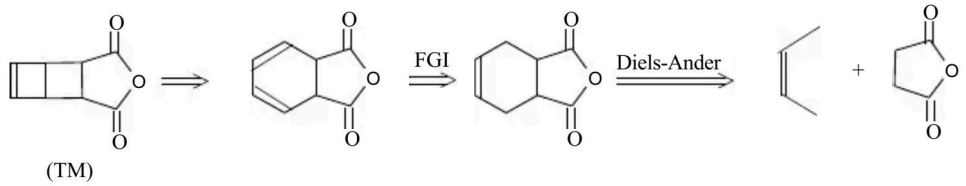


Sơ đồ tổng hợp:

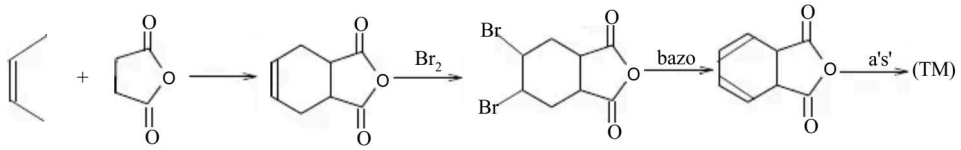


3. Mở vòng

Ví dụ:



Sơ đồ tổng hợp:



Bài tập vận dụng

Những bài tập này được tham khảo từ các đề thi Olympiad Hóa học cấp quốc gia và quốc tế từ nhiều quốc gia trong giai đoạn 2000-2022, kèm theo nhận xét của tác giả.

Chủ đề 1

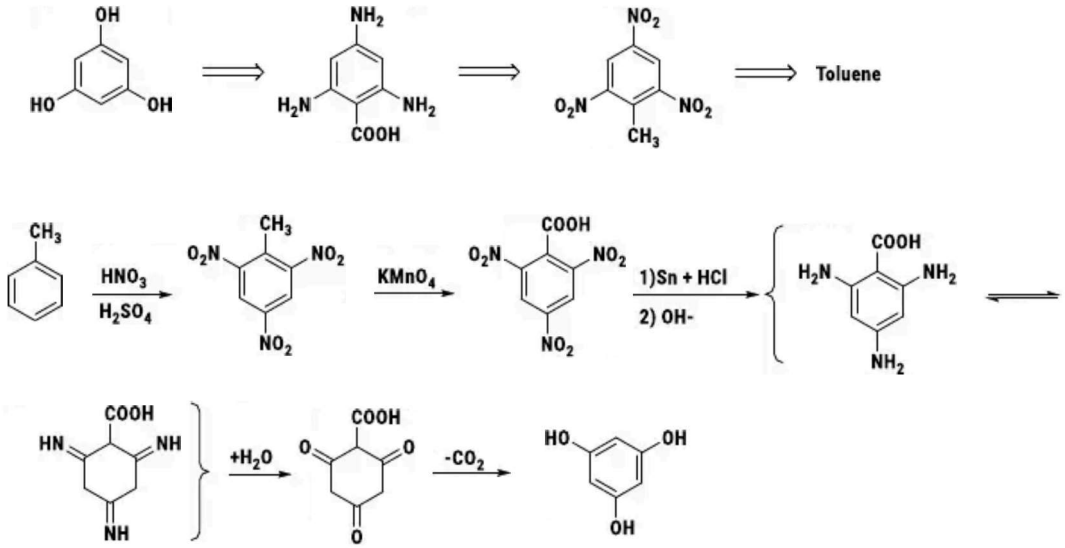
1) Từ toluene hãy viết phương trình điều chế phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzene)

2) Hãy tổng hợp proline từ adipic acid.

3) Hãy tổng hợp glutamic acid từ α-ketoglutaric acid.

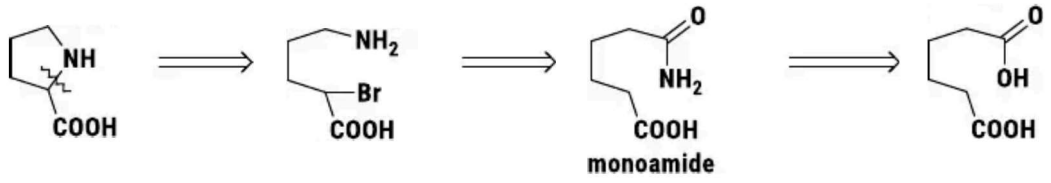
Hướng dẫn

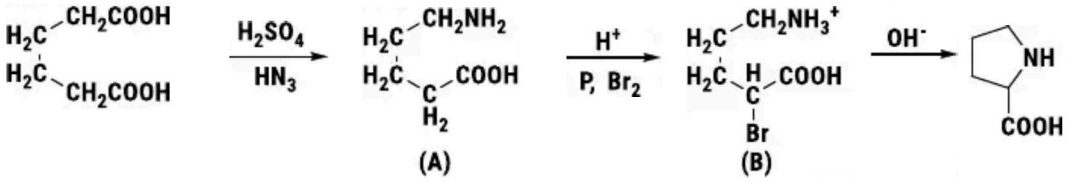
1) Phân tích sơ đồ tổng hợp ngược:



- **Nhận xét:** Có thể chuyển từ diazonium về alcohol bằng $NaNO_2$ + HCl. Tuy nhiên theo đáp án các hợp chất thơm nhiều nhóm thế có thể tồn tại cân bằng hỗ biến/tautomer hóa (imine ⇌ enamine và keto ⇌ enol). Lý do ở các hợp chất thơm nhiều nhóm thế thì các hợp chất không thơm có xu hướng chiếm một lượng đáng kể trong cân bằng thơm ⇌ không thơm. Nguyên do của vấn đề này được cho rằng sự tăng tính acid của nguyên tử hydrogen của các nhóm OH, NH_2 và SH khiến chúng dễ mất proton hơn, dẫn đến khả năng tạo nên một cấu trúc khác. Nói cách khác nhóm thế càng acid, cân bằng tautomer càng dễ chuyển về dạng keto. Xu hướng này có lẽ chính là nguyên nhân khiến dạng keto của cyclohexane-1,3,5-trione chiếm lượng đáng kể trong cân bằng với dạng enol thơm của nó.

2) Sơ đồ tổng hợp ngược:



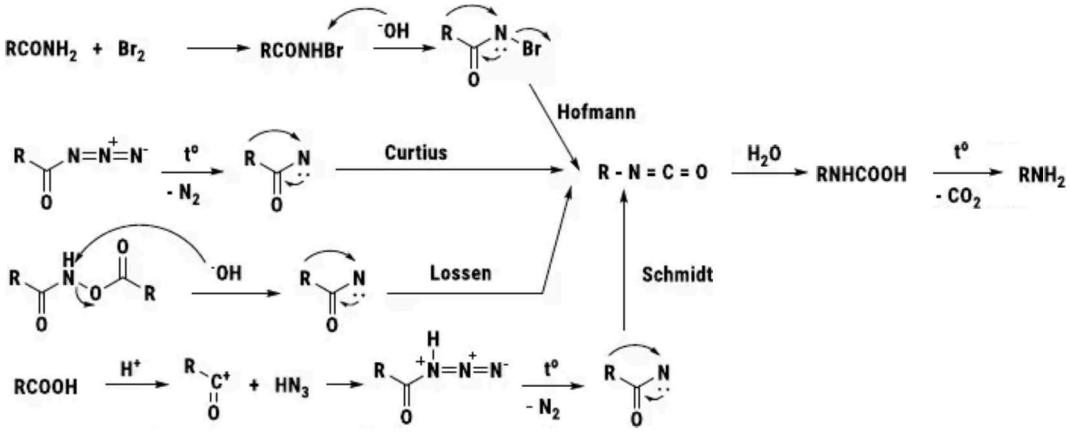


hoặc

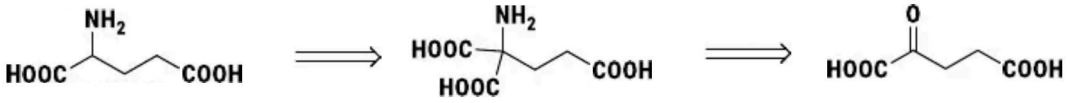
$$HOOC(CH_2)_4COOH \xrightarrow[2)NH_3]{1)SOCl_2} H_2NCO(CH_2)_4COOH \xrightarrow{Br_2/KOH} A$$

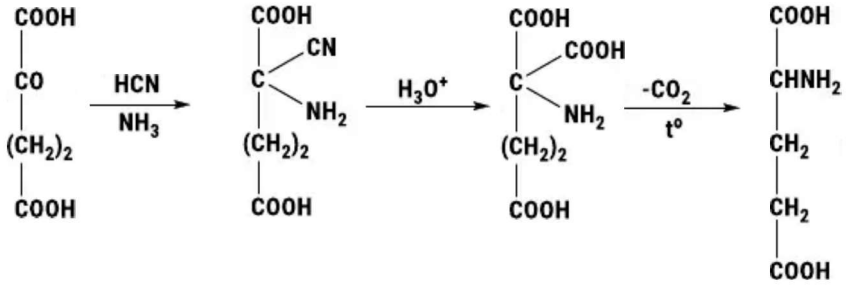
rồi tiếp tục như trên.

- **Nhận xét:** Trong tổng hợp này ý đồ của người ra đề là chuyển một chức acid về amine đồng thời làm mất một carbon. Có thể thực hiện được điều này qua thoái phân Hofmann (Br_2/NaOH đã biết) hay Schmidt (phản ứng của acid với HN_3). Ngoài ra còn một số cách thức khác được tổng kết như sau:



3) Sơ đồ tổng hợp ngược:





- **Nhận xét:** Phương pháp được sử dụng trong bài tập này là Strecker, một phản ứng hay dùng trong tổng hợp α-amino acid. Một phương pháp tốt để áp dụng nếu sử dụng chất đầu là ketone. Có một hướng khác là cộng NH_3 vào C=O để thu được imine C=NH rồi khử bằng $NaBH_4$ hay $NaBH_3CN$. Về cơ bản khả năng này chấp nhận được (bởi nếu xét đến quá trình cộng ra amide thì đáp án chính thức[2] cũng **sai** luôn!).

[2] Bài thi Olympiad Hóa học sinh viên toàn quốc 2004.

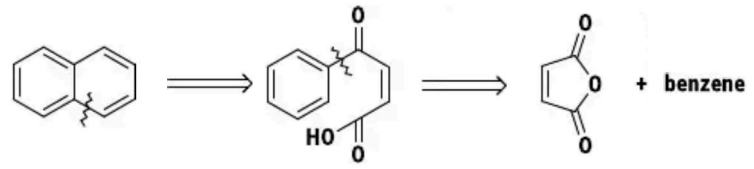
Chủ đề 2

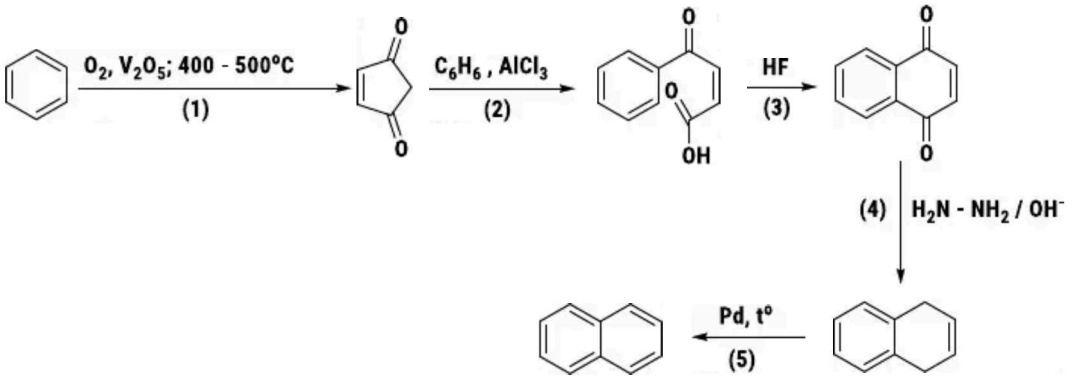
1) Từ benzene và các hoá chất vô cơ cần thiết khác viết sơ đồ phản ứng điều chế naphthalene bằng 5 giai đoạn.

2) Từ 1–amino–1,2–diphenylpropane hãy điều chế 1,2–diphenylpropene (được sử dụng các hóa chất cần thiết).

Hướng dẫn

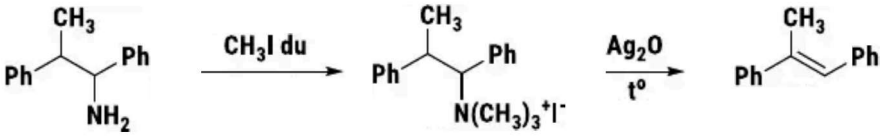
1) Sơ đồ tổng hợp ngược:



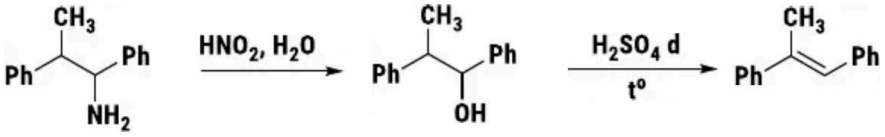


- **Nhận xét:** Phản ứng cộng Friedel – Crafts của maleic anhydride (được điều chế từ benzene) vào benzene là một cách ngắn gọn để điều chế naphthalene (tổng hợp Haworth). Do benzene là chất hữu cơ duy nhất được sử dụng nên cách này là con đường duy nhất. Nếu được phép dùng thêm chất hữu cơ ngoài có thể dùng dẫn xuất của succinic acid $(CH_2)_2(COCl)_2$ hay succinic anhydride (sản phẩm hydrogen hóa maleic anhydride) cũng cho kết quả tương tự.

2) Điều chế dẫn xuất propene:



Có thể tiến hành theo sơ đồ sau:



Chủ đề 3

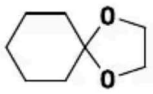
Viết sơ đồ phản ứng điều chế các hợp chất sau đây, ghi rõ các điều kiện phản ứng (nếu có):

a) Từ etanol và các hợp chất vô cơ cần thiết, điều chế

(**A**) Propyne (không quá 8 giai đoạn).

(**B**) 1,1-dichloroethane (qua 4 giai đoạn).

b) Từ benzene và các chất vô cơ, hữu cơ (chứa không quá 3 nguyên tử carbon), điều chế:

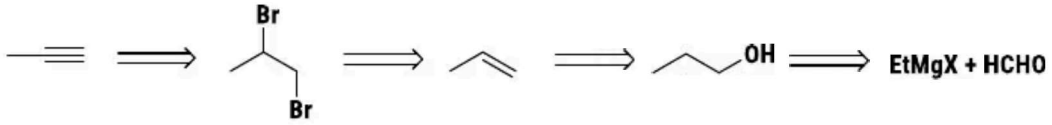


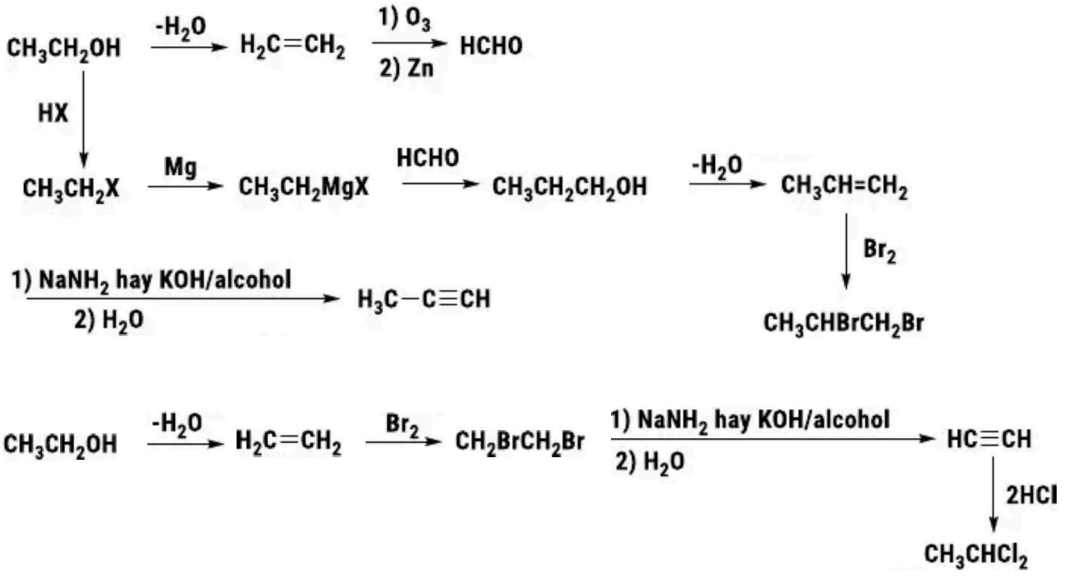
(C)

(D)

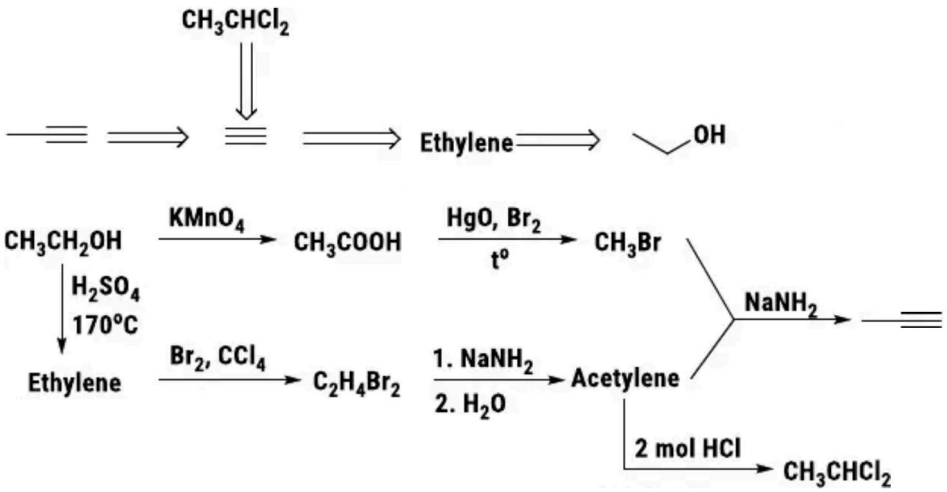
Hướng dẫn

a) Sơ đồ tổng hợp ngược:

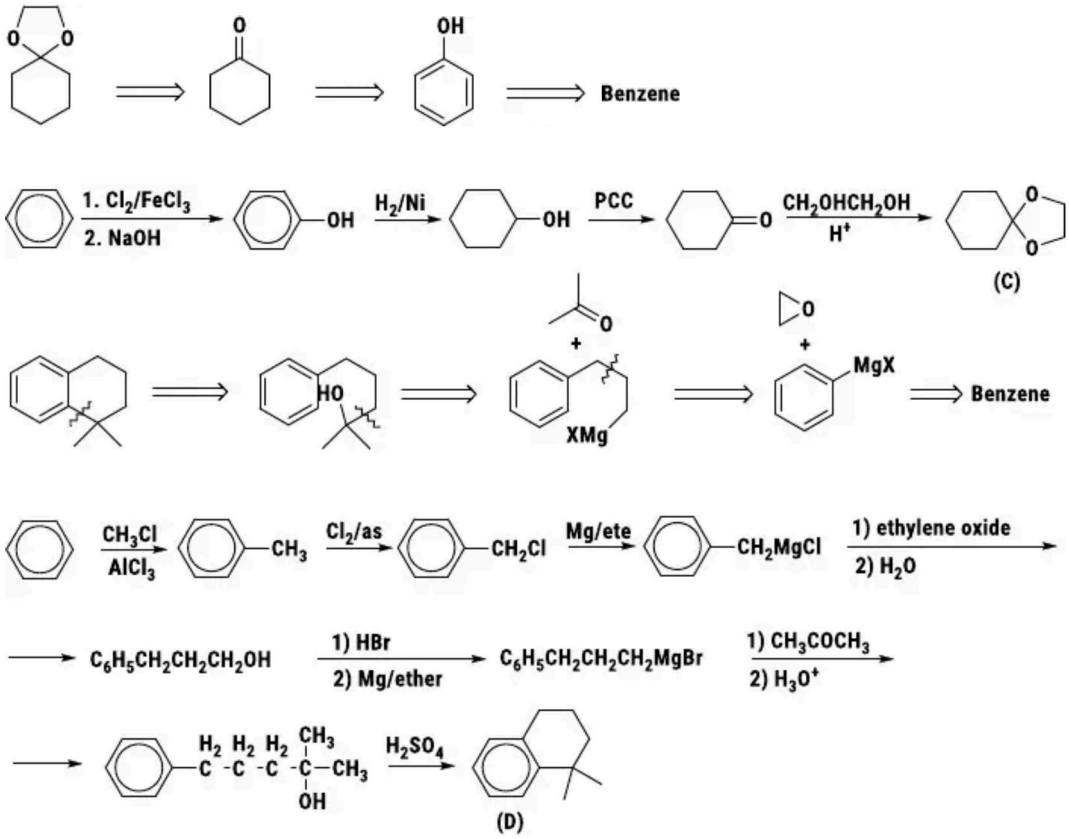




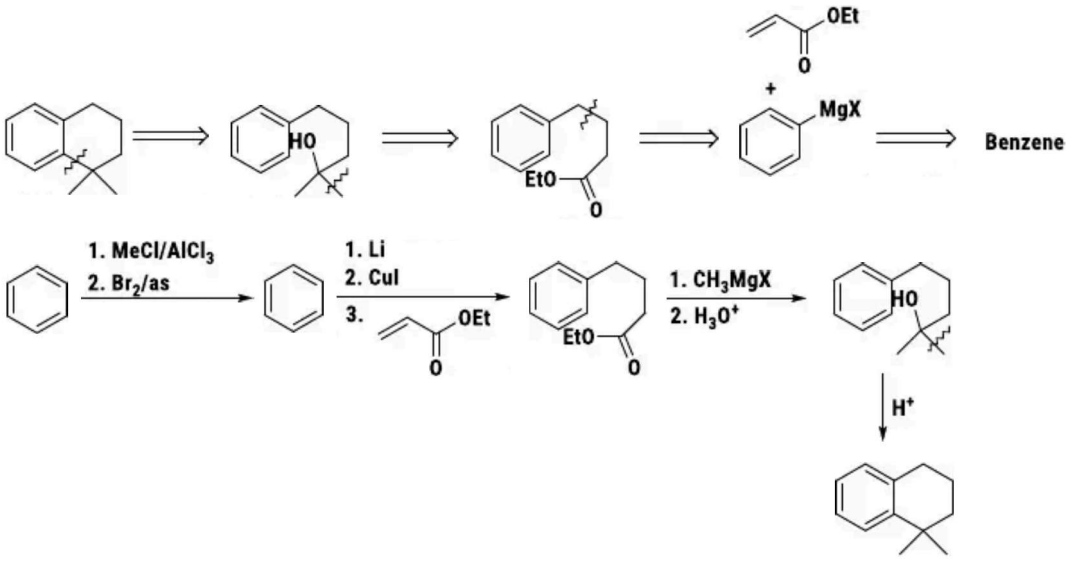
Có thể giải bài tập này theo một hướng khác ngắn hơn:



b) Sơ đồ tổng hợp ngược:



Với bài tổng hợp dẫn xuất tetralin cũng có một hướng giải quyết khác tốt hơn:



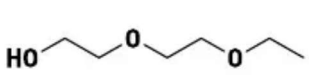
Nhận xét

- Có thể sử dụng cơ Mg để cộng 1,4, nhưng trong trường hợp tiến hành cộng 1,4 bằng cơ Mg nên thêm xúc tác Cu(I) (chẳng hạn CuCl) để tăng khả năng cộng 1,4. Lý do cơ Mg là hợp chất có tính ion cao sẽ ưu tiên tấn công vào C=O vốn là nguyên tử C dương điện mạnh.
- Ethyl acrylate không phải là hợp chất có số C dưới 3 (không thỏa mãn đầu bài) nên cần điều chế lại từ acrylic acid và ethanol thông qua phản ứng ester hóa.

Chủ đề 4

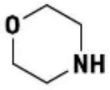
Hãy đề nghị sơ đồ phản ứng với đầy đủ điều kiện để:

a) từ ethylene và các chất vô cơ tổng hợp các hợp chất sau:



Ethyl carbitol

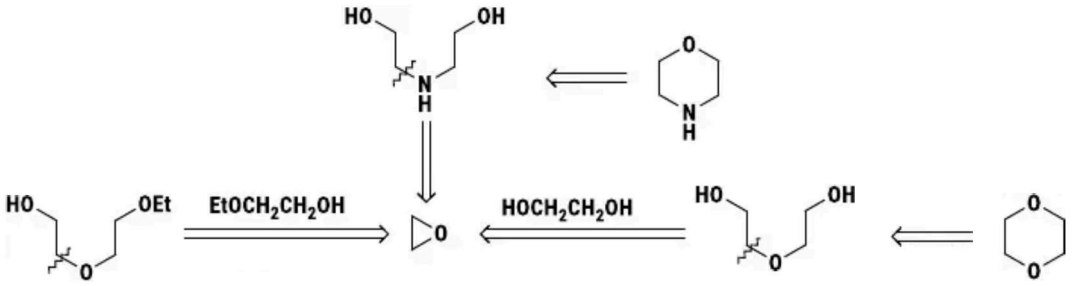
Dioxane



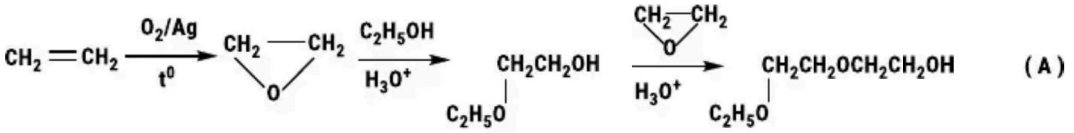
Morpholine

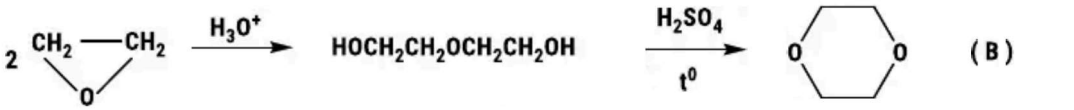
b) Từ benzene hoặc toluene và các chất vô cơ, tổng hợp được các dược chất sau: 4-amino-2- hydroxybenzoic acid và 5-amino-2,4-dihydroxybenzoic acid.

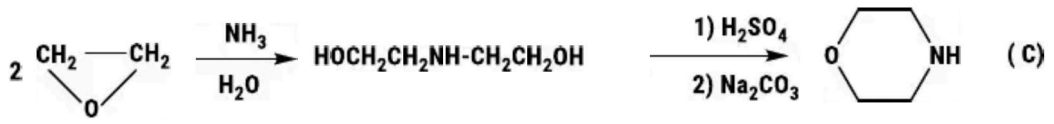
Hướng dẫn



a) $CH_2=CH_2 \xrightarrow[t^0,p]{H_2O,H^+,} C_2H_5OH$



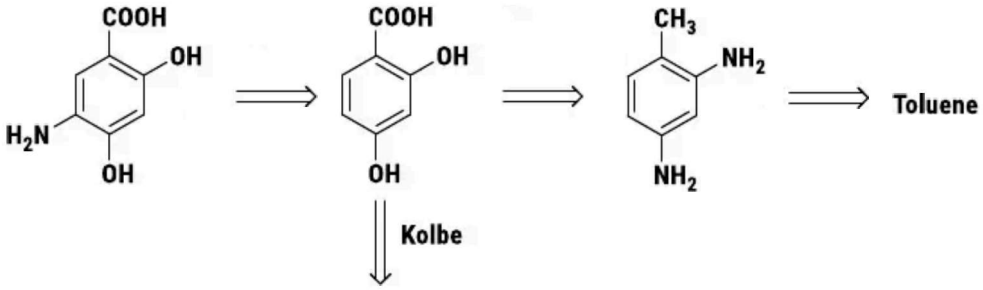


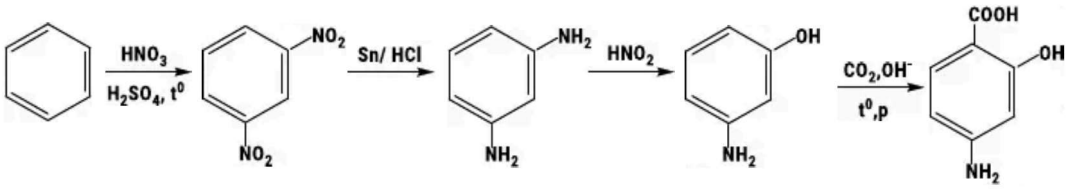


Nhận xét

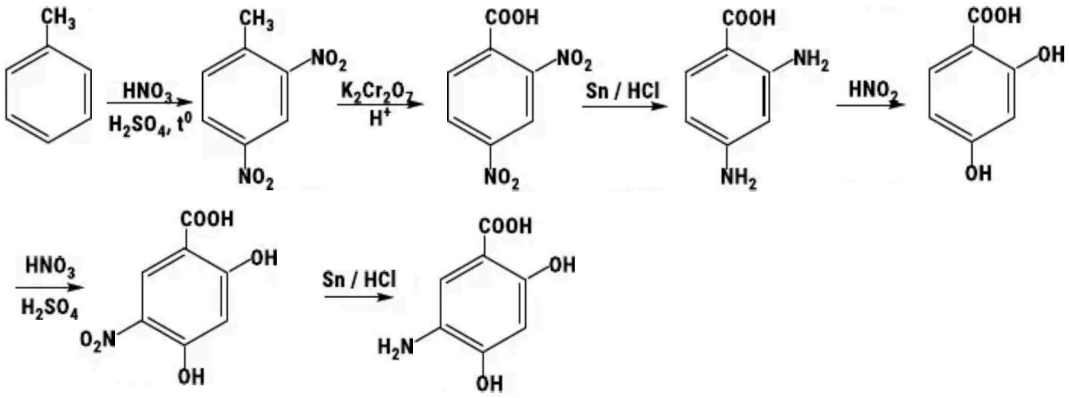
- Có thể giải bài cuối bằng cách dùng trung gian $O(CH_2CH_2OH)_2$ của tổng hợp dioxane phản ứng với PBr_3, PBr_5, $SOCl_2$… để chuyển thành dẫn xuất dibromo rồi khép vòng bằng NH_3 cũng được.
- Phản ứng ở bước 2 giai đoạn đầu tiên là mở vòng xúc tác acid của epoxy ra diol rồi diol sinh ra sẽ tấn công vào vòng epoxy chưa phản ứng để tạo ra trung gian. Khép vòng trung gian bằng acid thu được dioxane.
- Cũng có thể sử dụng 2 phân tử ethyleneglycol cho phản ứng trực tiếp với nhau sẽ tạo ra dioxane.

b) Sơ đồ tổng hợp ngược:





hoặc

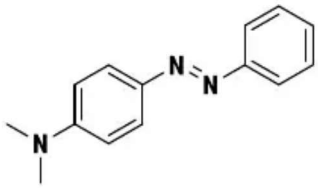


Nhận xét

Việc đưa một nhóm acid vào vị trí *ortho* của phenol (chính xác là phenolate PhONa) dưới tác dụng của CO_2 và áp suất là phản ứng Kolbe – Schmidt, phản ứng này hiện được dùng trong công nghiệp sản xuất aspirin.

Chủ đề 5

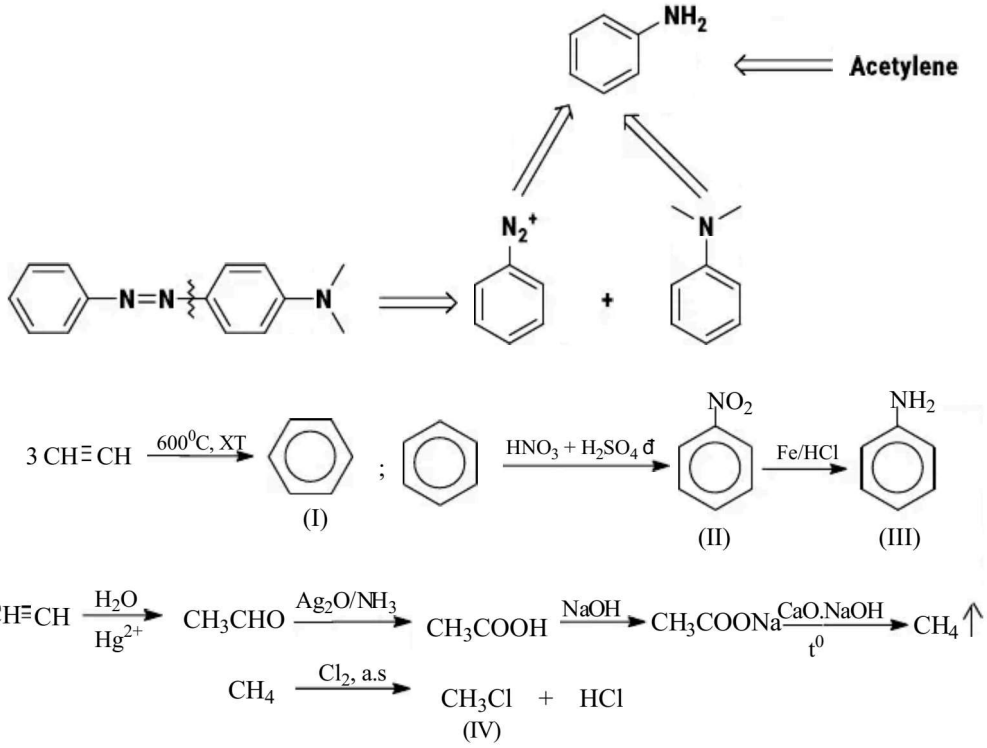
Từ acethylene và các hoá chất vô cơ cần thiết, hãy viết các phương trình phản ứng tạo ra *p*-(dimethylamino)azobenzene



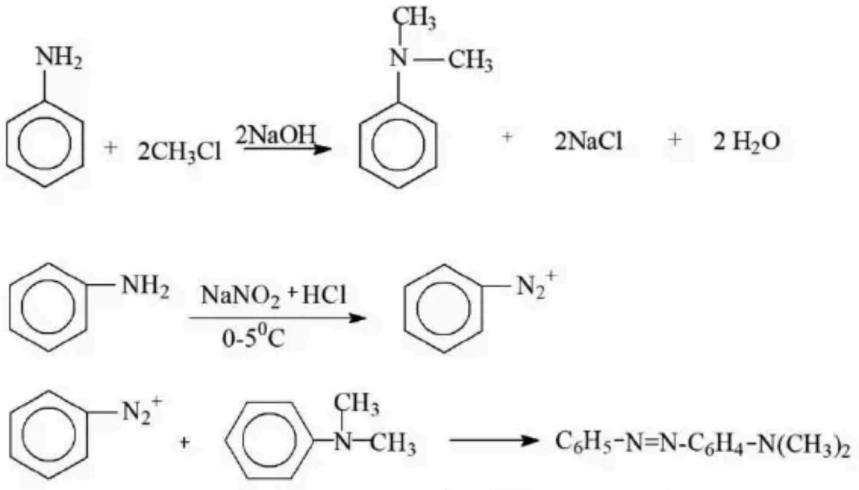
p-(dimethylamino)azobenzene

Hướng dẫn

Sơ đồ tổng hợp ngược:



Cho (III) phản ứng với (IV):



Nhận xét

- Phản ứng tiếp vĩ diazonium chỉ dùng được khi vòng thơm có nhóm hoạt hóa mạnh như OR (R: H, gốc alkyl) hay NR^1R^2 (R^1 = R^2 = H hay các gốc alkyl khác nhau), do tác nhân diazonium ArN_2^+ là một tác nhân electrophile yếu nên phản ứng chỉ có thể xảy ra tốt với các vòng thơm được hoạt hóa mạnh bằng các nhóm OH hay NH_2…
- Phản ứng cũng cho kết quả tốt nếu cho tác nhân diazonium tác dụng với các dị vòng thơm 5 cạnh điển hình (furan, thiophene và pyrrole). Tuy nhiên với vòng pyridine phản ứng này không hiệu quả (thế nhưng chiều ngược lại cho muối diazonium của vòng pyridine ghép với các vòng thơm hoạt hóa mạnh như phenol, aniline hay pyrrole cho kết quả rất khả quan).
- Có thể điều chế CH_3X từ acethylene bằng hai cách chính: Chuyển thành acid rồi sau đó cho tác dụng với HgO/Br_2 hay tiến hành ozone phân ethylene thành HCHO, sau đó cộng H_2 rồi cho methanol phản ứng với HBr. Đáp án chính thức làm quá dài và ít hiệu quả (phải chấp nhận vì đây là một bài thi dành cho học sinh phổ thông).

Chủ đề 6

1) Viết sơ đồ điều chế các acid sau đây:

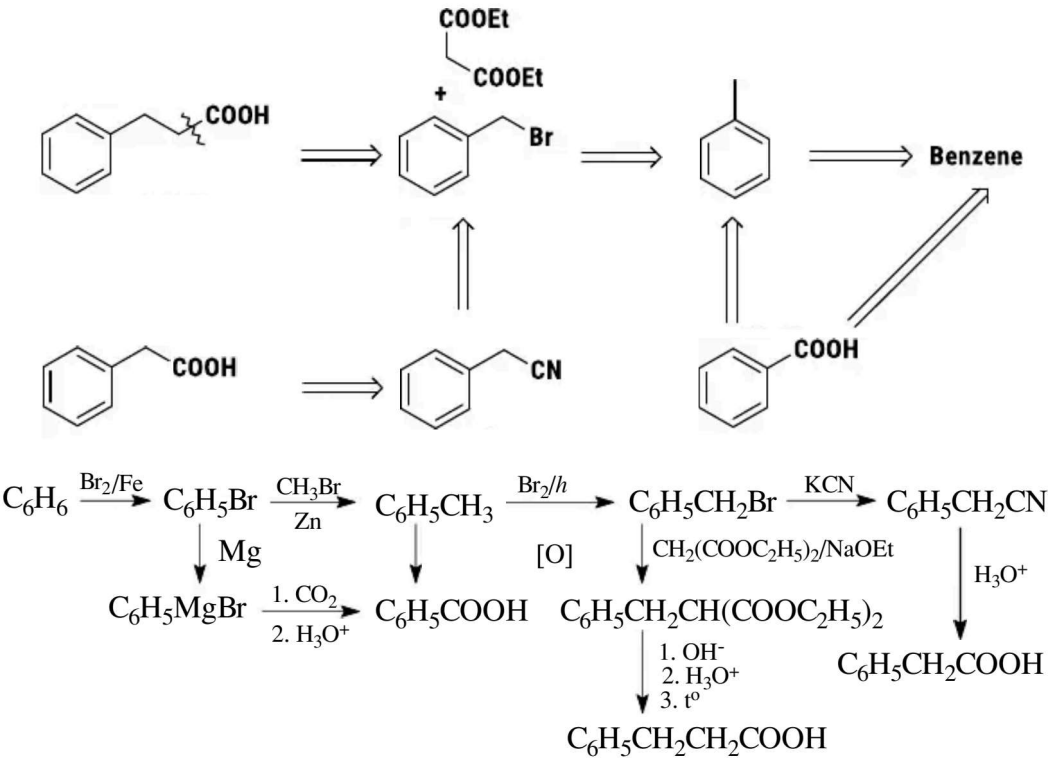
a) Benzoic acid, phenylethanoic acid, 3-phenylpropanoic acid từ benzene và các hóa chất cần thiết khác.

b) 2-cyclohexylacetic acid và 1-methylcyclohexane carboxylic acid từ methylenecyclohexane và các hóa chất cần thiết khác

2) Từ methylamine và các hoá chất cần thiết khác (benzene, ethyl acrylate, sodium ethylate và các chất vô cơ), hãy viết sơ đồ điều chế N-methyl-4-phenylpiperidine.

Hướng dẫn

1) a) Sơ đồ tổng hợp ngược:



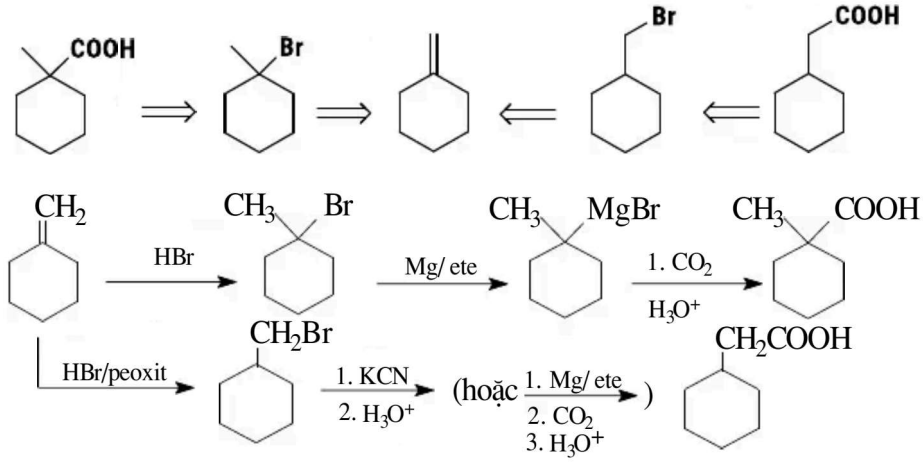
$C_6H_6 \xrightarrow{Br_2/Fe} C_6H_5Br \xrightarrow[Zn]{CH_3Br} C_6H_5CH_3 \xrightarrow{Br_2/h} C_6H_5CH_2Br \xrightarrow{KCN} C_6H_5CH_2CN$

$C_6H_5Br \xrightarrow{Mg} C_6H_5MgBr \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ CO_2} C_6H_5COOH$

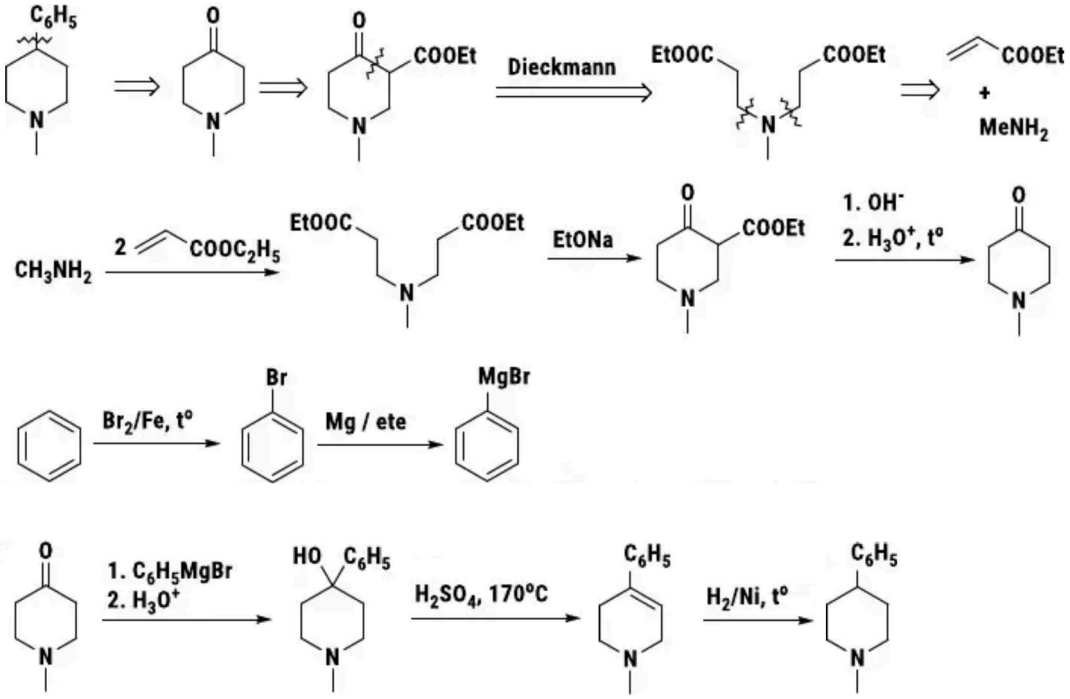
$C_6H_5CH_3 \xrightarrow{[O]} C_6H_5CH_2Br \xrightarrow{CH_2(COOC_2H_5)_2/NaOEt} C_6H_5CH_2CH(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ OH^-} C_6H_5CH_2CH_2COOH$

$C_6H_5CH_2CN \xrightarrow{H_3O^+} C_6H_5CH_2COOH$

b) Sơ đồ tổng hợp ngược:



2) Sơ đồ tổng hợp ngược

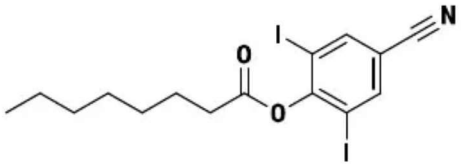


Nhận xét:

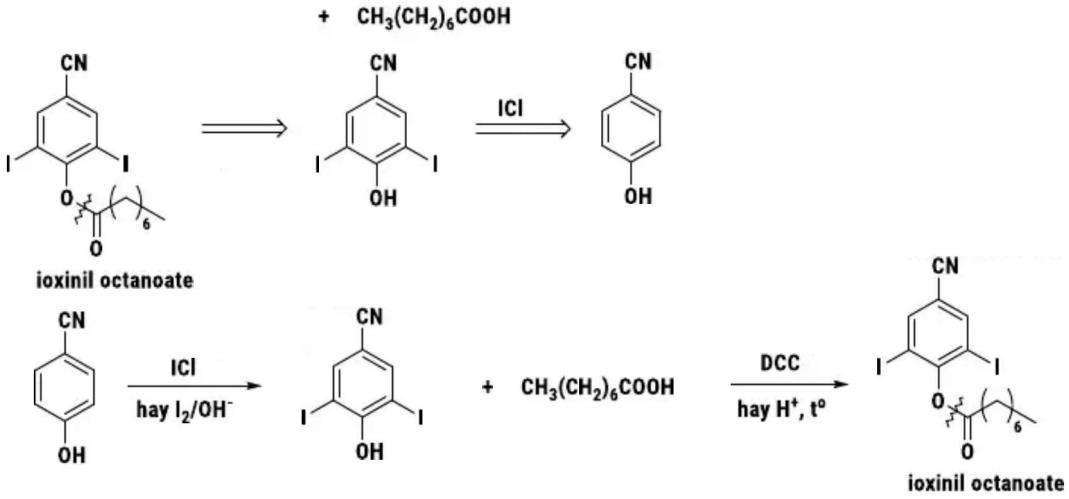
- Không dễ để nhận ra sự liên quan giữa các nhóm chức trong bài tập này. Nhưng với những bài tập có đóng vòng như thế này thì các phản ứng đóng vòng cần được khai thác triệt để.
- Hướng suy nghĩ khả dĩ nhất là tạo ra một đầu dihalide rồi đóng vòng bằng $MeNH_2$, nhưng hướng này khó có thể thực hiện được với các tác chất đầu bài cho sẵn. Như vậy Dieckmann là lựa chọn tốt nhất nằm trong tầm hiểu biết của học sinh. Mà hướng cắt ra Dieckmann thường rất khó nhận thấy (bởi kèm theo sự decarboxyl hóa loại một nhóm ester). Tuy nhiên với những bài tập tổng hợp vòng cần tạo ra nhóm ketone (như bài này) thì nên chú ý đến phản ứng ngưng tụ đóng vòng Dieckmann. Một trường hợp khác tương tự sẽ được phân tích thêm ở các chủ đề sau.
- Chú ý: Đề bài cho ethyl acrylate CH_2=CH–COOEt, như vậy cần chú ý đến đoạn CH_2-CH_2 trong mạch, rất có thể nó được bắt nguồn từ ethyl acrylate (sau khi decarboxyl hóa).

Chủ đề 7

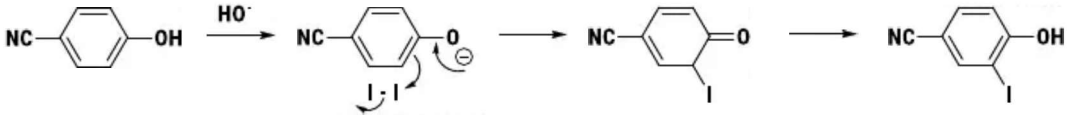
Iodine được dùng trong tổng hợp các chất diệt cỏ dại có tên thương mại là ioxynil octanoate, là ester có công thức phân tử $C_{15}H_{17}NI_2O_2$ và cấu tạo như dưới đây, được điều chế từ CH_3-$[CH_2]_6$-COOH và *p*-HO-C_6H_4-CN và các chất vô cơ cần thiết. Hãy dùng công thức cấu tạo viết sơ đồ các phản ứng tổng hợp ioxinil octanoate.



Hướng dẫn

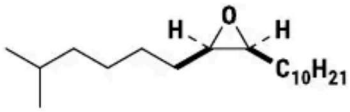


Thường để đưa iodine vào vòng thơm thì chúng ta hay sử dụng ICl (tạo I^+) hay I_2/Ag^+ (qua trung gian $I^{\delta+}$----$I^{\delta-}$----Ag^+). Tuy nhiên trong bài này sử dụng I_2/OH^- do phenolate phản ứng với iodine phân tử tốt hơn phenol. Phản ứng đi qua trung gian ketone theo cơ chế sau (tương tự phản ứng halo hóa ketone trong môi trường kiềm).



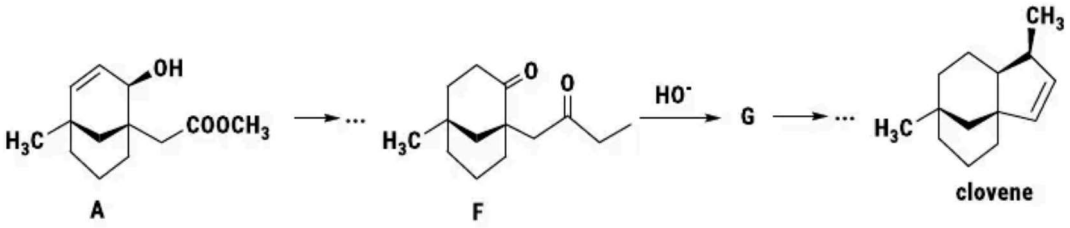
Chủ đề 8

1) Pheromon **A** có cấu trúc như sau:



Viết sơ đồ tổng hợp **A** xuất phát từ isobutyl bromide, *n*-decyl bromide và các hóa chất cần thiết khác.

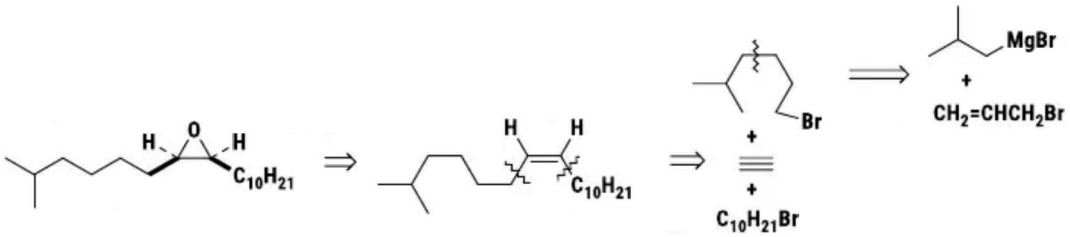
2) Clovene là hợp chất thiên nhiên có thể tổng hợp được trong phòng thí nghiệm. Người ta tổng hợp thành công clovene qua sơ đồ hai bước như sau:



Từ chất đầu (**A**), hãy xây dựng sơ đồ tổng hợp clovene đi qua trung gian **F**.

Hướng dẫn

1) Sơ đồ tổng hợp ngược



Quy trình tổng hợp (trích từ đáp án bài thi HSGQG 2011)

$$CH_3[CH_2]_3CH_2MgBr \xrightarrow[\text{ete}]{BrCH_2CH_2CH_2CH=CH_2} CH_3[CH_2]_7CH=CH_2 \xrightarrow[\text{Peoxit}]{HBr} CH_3[CH_2]_8CH_2Br\ (\mathbf{A})$$

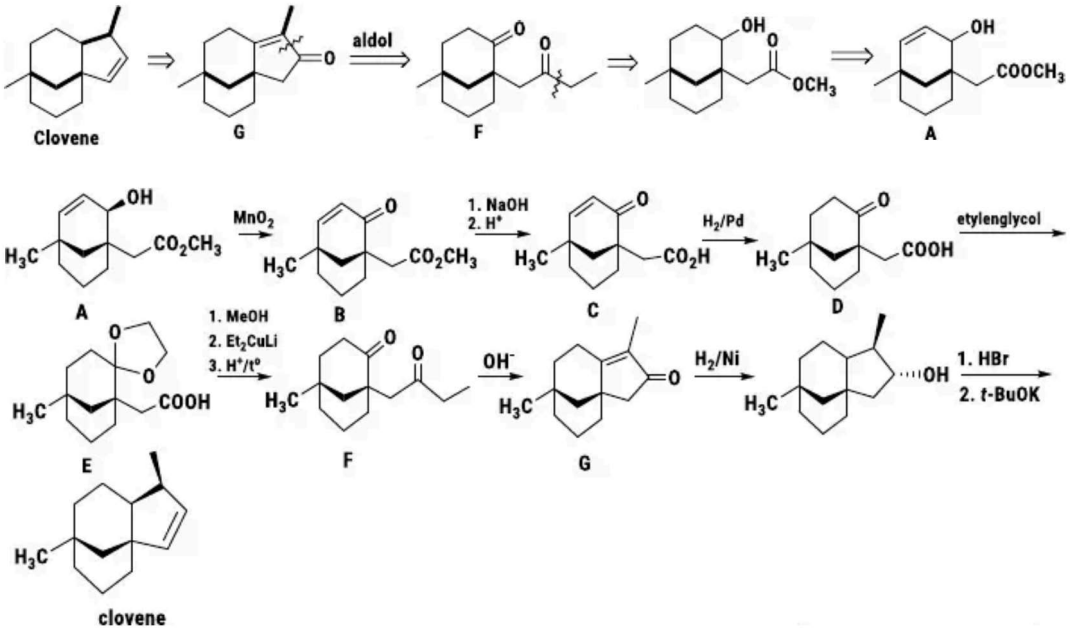
$$(CH_3)_2CHCH_2MgBr \xrightarrow{BrCH_2CH=CH_2} (CH_3)_2CHCH_2CH_2CH=CH_2 \xrightarrow[\text{Peoxit}]{HBr} (CH_3)_2CH[CH_2]_3CH_2Br\ (\mathbf{B})$$

$$NaC{\equiv}CH \xrightarrow{\mathbf{A}} \mathbf{C} \xrightarrow{NaNH_2} \mathbf{D} \xrightarrow{\mathbf{B}} \mathbf{E} \xrightarrow{H_2/Pd,\ PbCO_3} CH_3[CH_2]_8CH_2\underset{H}{\diagdown}C{=}C\underset{H}{\diagup}CH_2[CH_2]_3CH(CH_3)_2$$

$$\xrightarrow{RCOOOH} \text{Disparlure}$$

Nhận xét

Đề thi HSGQG 2011 yêu cầu tổng hợp disparlure từ hợp chất không quá 5C nên *n*-decyl bromide được tổng hợp lại. Chú ý lập thể của disparlure là *cis* nên giai đoạn chuyển nối ba thành nối đôi cần sử dụng H_2/Pd, $PbCO_3$. Nếu sử dụng Na/NH_3 để chuyển nối ba thành nối đôi là **sai**, do lập thể nối đôi tạo thành lúc này đã là *trans*.



- Có thể tổng hợp ketone từ ester bằng cách cộng tác nhân cơ đồng vào chloride acid, anhydride hay ester (amide thì **không** cộng được), nhưng có thể đi trực tiếp từ acid bằng cách cho phản ứng với lượng dư EtLi ở nhiệt độ thấp. Ban đầu EtLi sẽ chuyển acid thành RCOOLi, sau đó EtLi cộng vào nhóm carbonyl của $RCOO^-$ tạo thành muối kép dạng $RC(OLi)_2Et$. Muối này **bền** cho đến khi xử lý với nước để tạo thành $RC(OH)_2Et$ sẽ chuyển thành ketone dạng RCOEt (cách này mang tính tổng quát). Khi cho nước vào thì EtLi chưa phản ứng sẽ bị tiêu hủy nên sẽ không xảy ra sự cộng quá sức tạo thành alcohol bậc ba như RMgX thông thường.
- Chỉ duy nhất RLi mới phản ứng được với $RCOO^-$ tạo thành ketone, không tác nhân cơ kim nào khác có phản ứng này do RLi có hoạt tính đủ cao để cộng vào C=O của muối $RCOO^-$ vốn dĩ trơ với mọi nucleophile do C ở nhóm C=O có mật độ điện tích dương rất thấp (vì O^- dồn electron vào thông qua cộng hưởng).

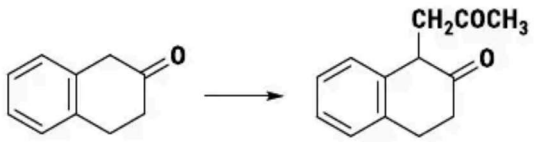
Chủ đề 9

1) Từ diethyl malonate và các hóa chất cần thiết khác hãy viết sơ đồ phản ứng tổng hợp (D, L)-leucine và (D, L)-histidine.

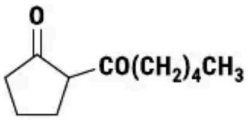
2) Bằng cách sử dụng enamine hãy tiến hành các tổng hợp:

a) **diethylketone** ⟶ **2-methylpentan-3-one**

b)



c) **cyclopentanone** ⟶



3) Hãy cho biết cách thực hiện các chuyển hóa sau đây để có thể thu được sản phẩm với hiệu suất cao:

a) $CH_2OHCMe_2CH_2Br \longrightarrow CH_2OHCMe_2CH_2D$

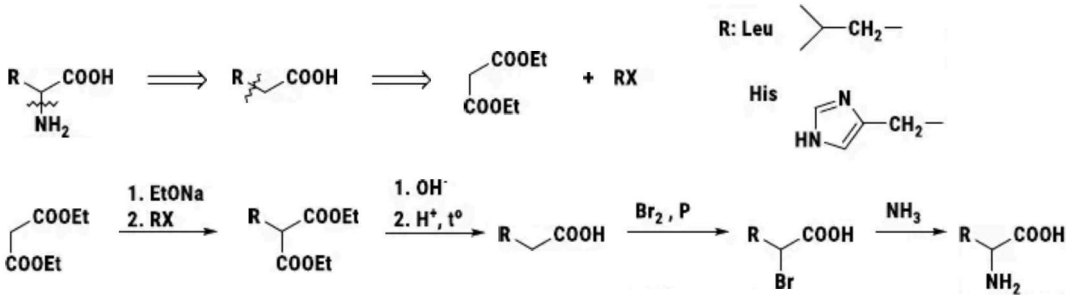
b) $Br(CH_2)_4CHO \longrightarrow CH_2 = CHCH_2CH_2CHO$

c) 4-Bromobutan-1-ol ⟶ Nonane-1,5,9-triol

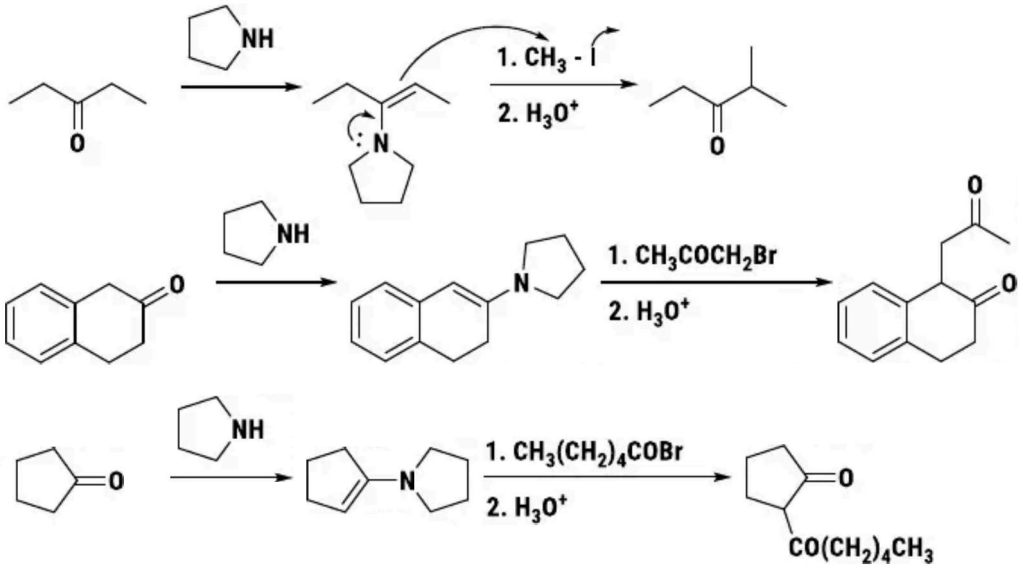
d) $BrCH_2CH_2CHO \longrightarrow NCCH_2CH_2CHO$

Hướng dẫn

1) Phương pháp tổng hợp amino acid theo con đường malonate có thể tóm gọn lại thành bốn giai đoạn chính: deproton hóa – alkyl hóa – thủy phân và decarboxyl hóa – amine hóa như bài dưới đây:

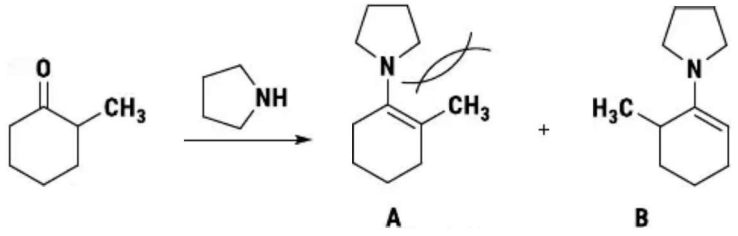


2) Tổng hợp bằng phương pháp enamine:



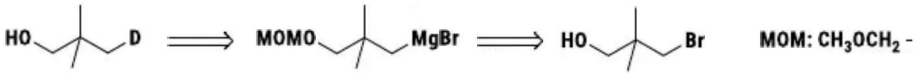
Nhận xét

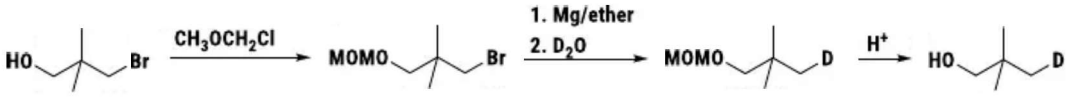
Đối với các hợp chất carbonyl không đối xứng, việc tạo thành enamine có tính chọn lọc. Chẳng hạn với 2-methylcyclohexanone:



Enamine **B** được ưu tiên tạo thành hơn do ở **A** có tương tác không gian bất lợi. Riêng với ý 2b nối đôi được tạo thành về phía liên hợp với vòng benzene (alkene bền hơn).

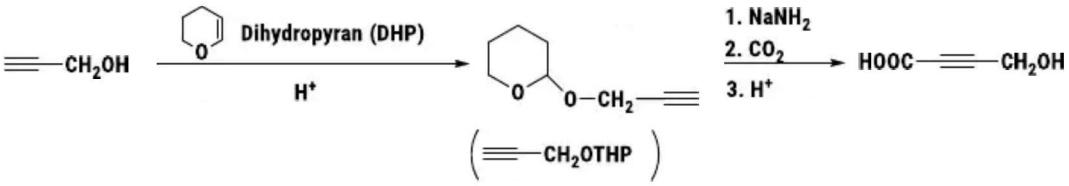
3) Để tổng hợp theo yêu cầu đề bài thì cần phải sử dụng phương pháp bảo vệ nhóm chức:





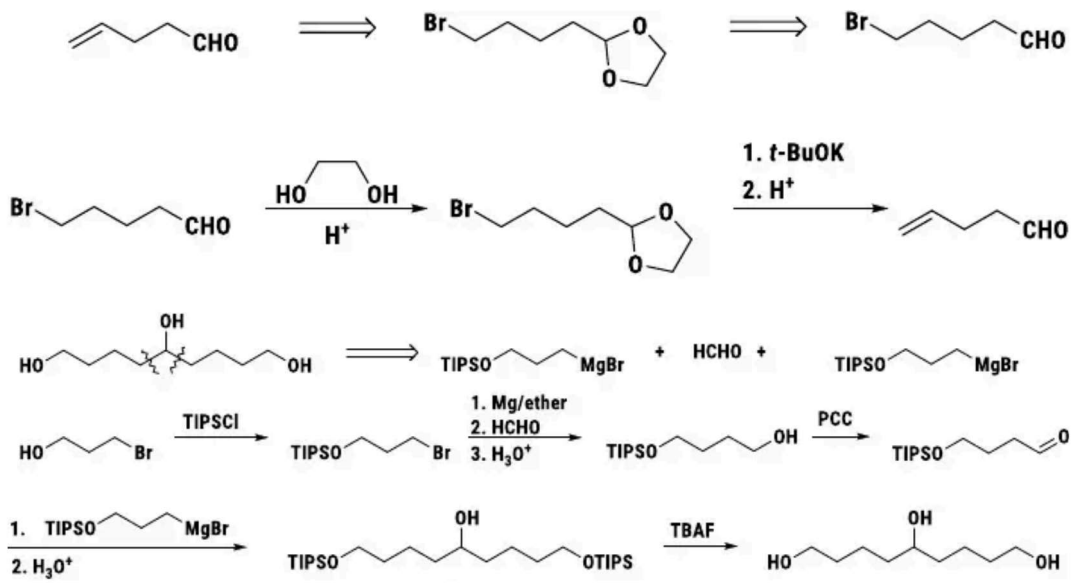
MOM là một nhóm bảo vệ alcohol thông dụng, nó phản ứng rất nhanh với nhóm OH và dễ dàng bị gỡ bỏ trong môi trường acid.

Ngoài MOM thì tổng hợp bảo vệ nhóm alcohol thường dùng nhóm THP như sau:

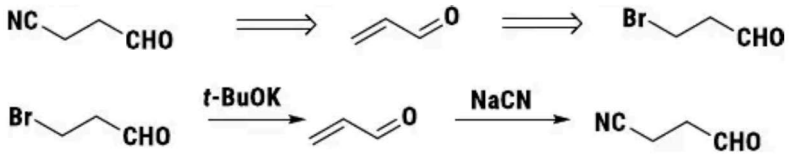


Nhóm bảo vệ này bị loại bỏ dễ dàng trong acid.

Ngoài ra còn có các nhóm bảo vệ silyl như $SiMe_3$ (trimethylsilyl TMS), t-Bu_3Si (tributylsilyl TBS), i-Pr_3Si (triisopropylsilyl TIPS)… cũng hay được dùng. Trừ nhóm TMS có thể bị gỡ bằng acid thì tất cả các nhóm bảo vệ silic có gốc alkyl cồng kềnh chỉ có thể được gỡ bằng F^- (thường dùng n-$Bu_4N^+F^-$, tetrabutylammonium fluoride hay TBAF). Cũng có thể chuyển nhóm OH thành ester, nhưng phương pháp này về sau ít được sử dụng.



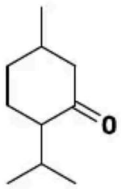
Với bài này có thể chọn các nhóm bảo vệ thông thường như MOM, THP hay TMS vẫn được chấp nhận. Tuy nhiên để đạt kết quả tối ưu nên chọn các nhóm bảo vệ silyl cồng kềnh (bài này chọn TIPS) do nếu dùng các nhóm bảo vệ thông thường thì bước cuối mở trong acid sẽ có khả năng đóng vòng tạo ete (thường ít học sinh nào quan tâm đến điều ấy). Thành ra dùng TIPS (mở bằng F^-) sẽ tránh được khả năng này.



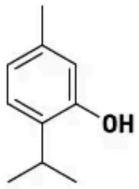
Không thể giải bài tập này dựa trên phương pháp của câu b là bảo vệ nhóm aldehyde, thế cyanide rồi gỡ bảo vệ, bởi khi gỡ bảo vệ trong môi trường acid thì cũng sẽ xảy ra đồng thời sự thủy phân nhóm CN tạo ra acid hữu cơ RCOOH. Vì thế cần chọn một giải pháp khác là tiến hành cộng liên hợp 1,4 của ion CN^- vào nối đôi sinh ra khi tách HBr khỏi chất ban đầu. Điều này có thể thực hiện được nhờ sự hỗ trợ của các base mạnh ít có tính nucleophile như t-BuOK, $NaNH_2$ hay LDA (vì nếu dùng base bình thường như OH^- hay EtO^- sẽ có sự cộng vào nhóm C=O cạnh tranh với phản ứng tách loại dẫn đến giảm hiệu suất).

Chủ đề 10

1. Từ menthol có tổng hợp được thymol (2-isopropyl-5-methylphenol), hãy viết sơ đồ các phương trình phản ứng.



Menthol



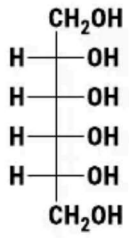
Thymol

2. Từ acethylene, các dung môi hữu cơ và các chất vô cơ cần thiết, hãy viết sơ đồ các phương trình phản ứng điều chế:

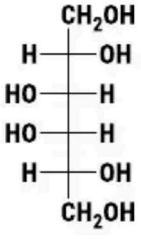
a) CH_3COOH **c)** $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2OH$

b) $CH_3CHOHCH_3$ **d)** $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_3$

3. Từ chloroacetaldehyde và $BrMgC{\equiv}CMgBr$ cùng các chất vô cơ cần thiết hãy tổng hợp các chất (**A**), (**B**) có công thức sau. Hãy viết sơ đồ các phương trình phản ứng và ghi rõ điều kiện (nếu có).



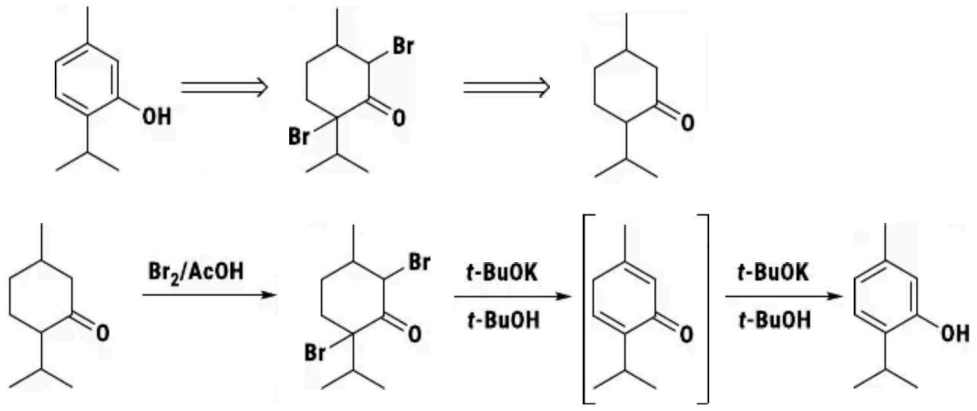
A



B

Hướng dẫn

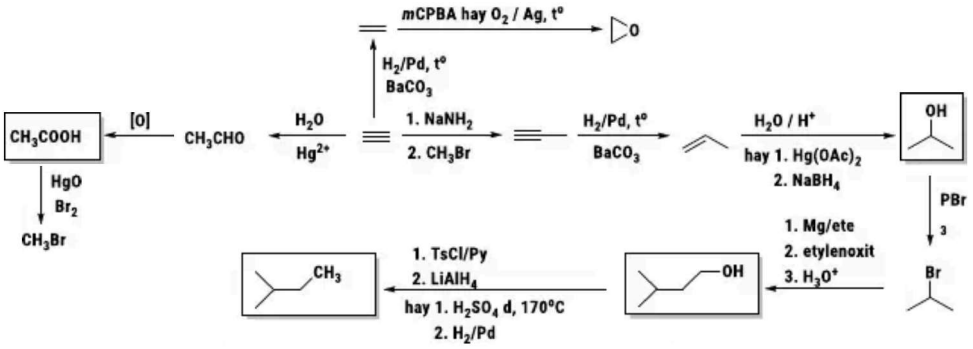
1)



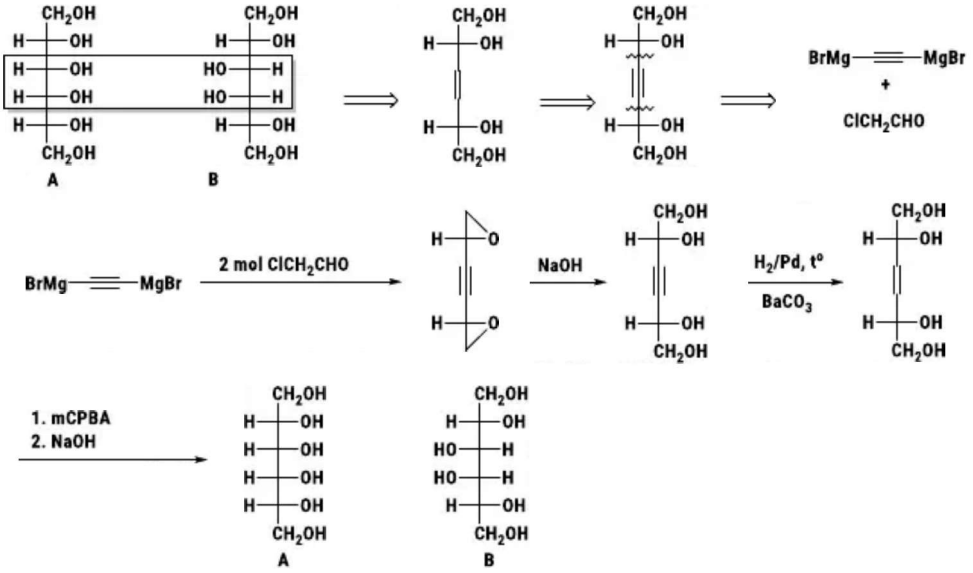
Nhận xét

- Có thể dehydrogen hóa menthol trực tiếp bằng S (Se)/t^o hay Pd để thơm hóa vòng, nhưng có lẽ cách này không ổn hay sao mà đáp án chê không xài.
- Việc lựa chọn base cho bước tách HX thì không nhất thiết phải là t-BuOK, một base bình thường như EtONa cũng đủ (không nên dùng base quá yếu như Et_3N, dù vẫn cho kết quả bởi sự thơm hóa là quá trình ưu thế).

2)



3) Với những chất có cấu trúc đối xứng bắt nguồn từ nguyên liệu đầu chứa nối ba thì việc đầu tiên nghĩ đến là nối ba sẽ nằm ở giữa mạch và sau đó nối hai đầu vào. Như vậy bài này sẽ làm như sau:



Nhận xét

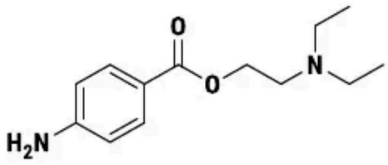
- Nếu tư duy giải bài này theo hướng tổng hợp chọn lọc lập thể hai chất **A**, **B** riêng rẽ sẽ tự đưa mình vào ngõ cụt. Thế nên cần để ý đến việc tương quan của 2 nhóm OH trong công thức Fischer, nếu 2 nhóm OH nằm cùng phía thì nó sẽ phải ở vị trí *trans* với nhau trong không gian. Mà để tổng hợp *trans* diol thì cách tốt nhất là cho đi qua trung gian epoxide rồi mở vòng bằng dung dịch kiềm.
- Bài giải này cần chú ý phản ứng cộng cơ Mg vào chloroacetaldehyde bước đầu tiên sẽ ra $ClCH_2$-CHO^- - R. O^- sẽ tấn công vào CH_2Cl để tạo ra epoxide. Tuy nhiên chi tiết này không quá quan trọng, không nhất thiết phải bắt lỗi.

Chủ đề 11

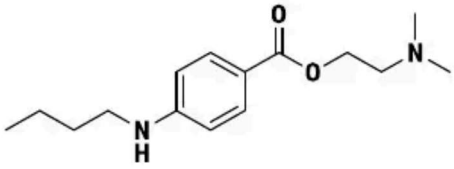
1) Hãy viết sơ đồ phản ứng điều chế các chất sau từ ethylene oxide:

- $(HOCH_2CH_2)_3N$ (triethanolamine)
- $CH_3COOCH_2CH_2N^+(CH_3)_3Cl^-$ (acetylcholine chloride)
- $HOCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ (diethylene glycol)
- $HOCH_2CH_2CN$ (ethylene cyanohydrin).

2) Novocaine và tetracaine là hai chất dùng để gây tê được sử dụng trong y học.



Novocaine

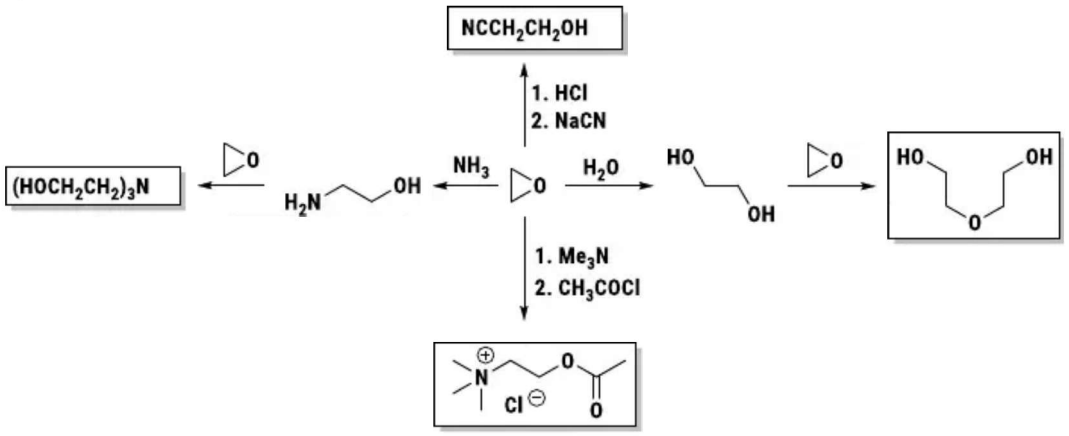


Tetracaine

Viết phương trình các phản ứng tổng hợp novocaine và tetracine từ toluene và các hợp chất đơn chức chứa không quá 2 nguyên tử carbon, ghi điều kiện của phản ứng (nếu có).

Hướng dẫn

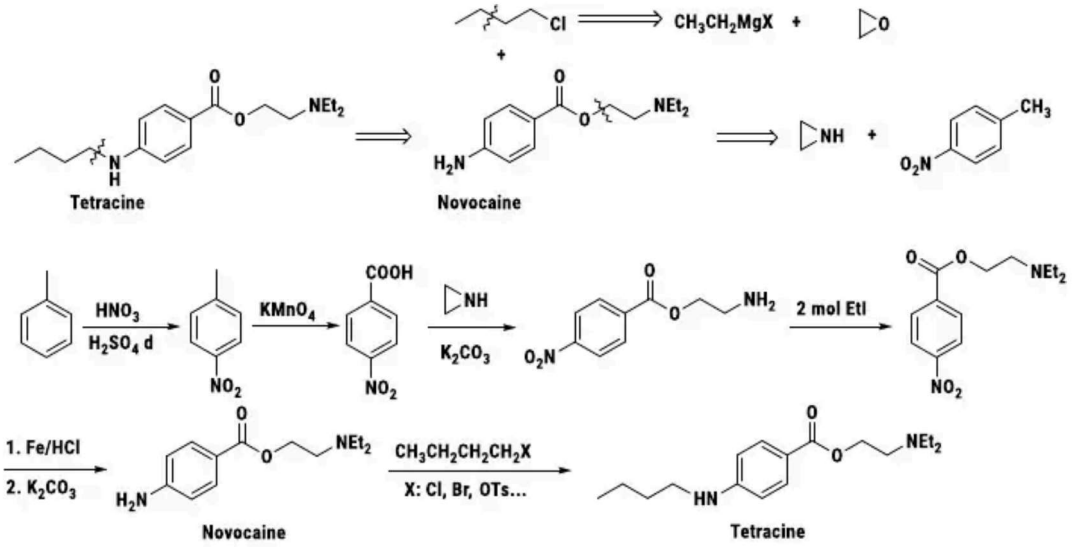
1)



Nhận xét

- Tổng hợp cyanohydrin có thể dùng NaCN tác dụng trực tiếp, điều này không vấn đề gì. Nhưng để tránh nhóm CN bị thủy phân ở bước cuối (do O^- cần chuyển thành OH trong môi trường acid) thì một là dùng môi trường acid yếu (chẳng hạn NH_4Cl thay cho H_3O^+), hai là chuyển ethylene oxide thành $ClCH_2CH_2OH$ rồi thủy phân bằng NaCN.
- Với bài tổng hợp acetylcholine chloride thì đầu tiên mở vòng bằng Me_3N để tạo thành $Me_3N^+CH_2CH_2O^-$, sau đó cho phản ứng với AcCl. Cũng có thể làm ngược lại bằng cách cho AcONa mở vòng epoxy tạo thành $CH_3COOCH_2CH_2OH$, chuyển OH thành dẫn xuất chloro rồi tác dụng với Me_3N cũng cho kết quả tương tự nhưng nhiều bước hơn.

2) Tổng hợp Novocaine và Tetracine



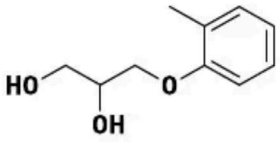
Nhận xét

- Có thể đưa nhóm NEt_2 vào bằng cách đưa cho $RCOO^-$ tác dụng với ethylen eoxide rồi chuyển nhóm OH sinh ra thành NEt_2 (phản ứng giữa RCl với Et_2NH), khả năng HS sẽ sử dụng cách này nhiều.
- Khi khử hóa nitro thành amine cần có mặt kiềm (do amine sinh ra ở dạng muối). Ở đây dùng kiềm yếu (K_2CO_3) để tránh sự thủy phân chức ester (NaOH cũng được, nhưng cần cẩn trọng). K_2CO_3 cũng được sử dụng ở bước trên để deproton hóa chức acid tạo ra $RCOO^-$ tấn công vào dị vòng aziridine.
- Chuyển Novocain thành tetracine bằng cách cho tác dụng với *n*-BuX cũng sẽ có sự cạnh tranh với nhóm chức NEt_2. Ở đây nhóm NEt_2 khó phản ứng hơn do bị cản trở không gian nên phản ứng sẽ xảy ra ở nhóm NH_2 thơm.

Chủ đề 12

1) Từ ethylene và các chất cần thiết, hãy viết sơ đồ kèm theo các điều kiện để tổng hợp: a) n-propanol; b) methyl metacrylate.

2) Từ benzene và các chất cần thiết, hãy viết sơ đồ kèm theo các điều kiện để tổng hợp mephenesin dùng làm thuốc giãn cơ (các chất hữu cơ viết dạng công thức cấu tạo).

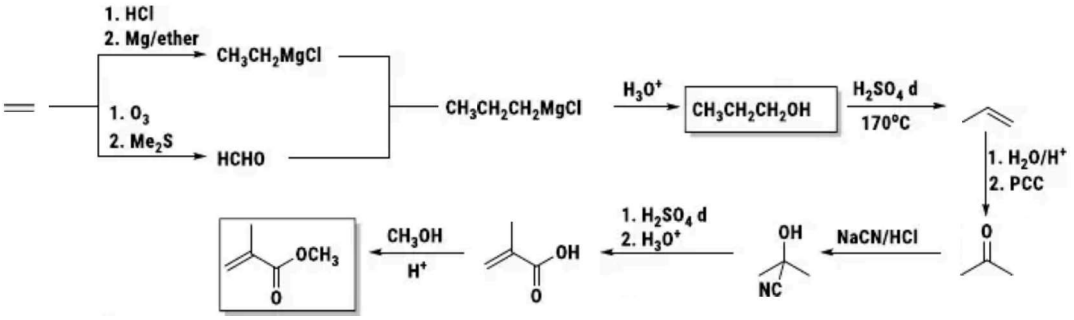


mephenesin

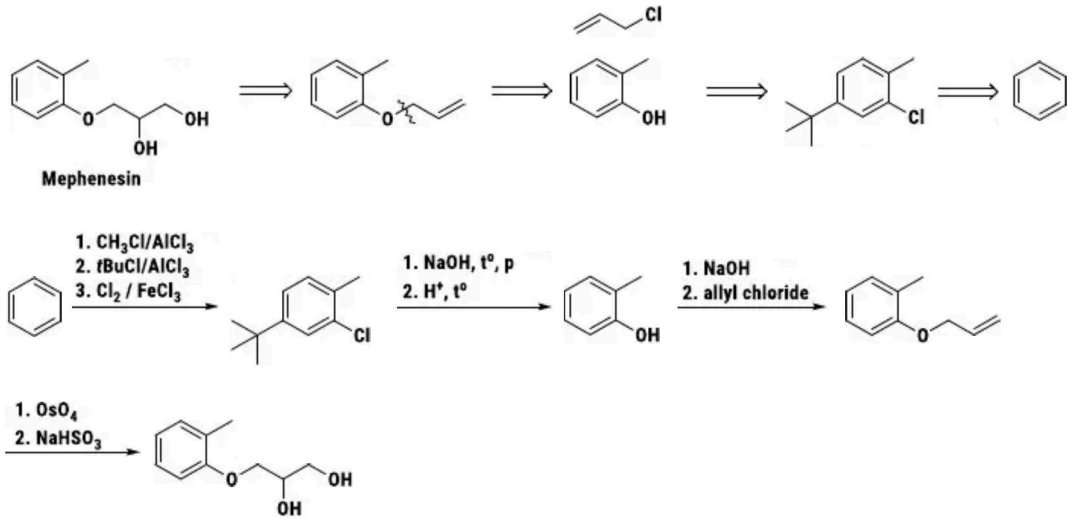
3) Hãy đề nghị sơ đồ tổng hợp (D,L)-tyrosine từ benzene và các hóa chất cần thiết khác

Hướng dẫn

1)



2)

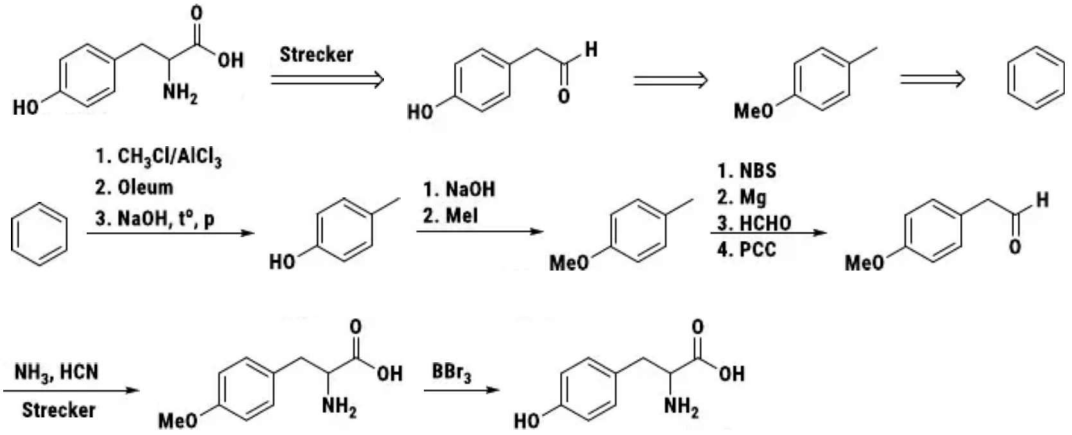


Nhận xét

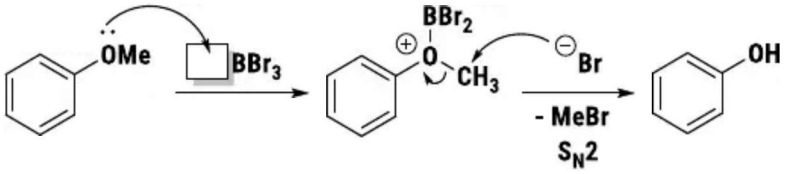
- Có hai cách chính để khóa vị trí para của vòng thơm nhằm định hướng sự thế vào *ortho* (và ngược lại) để tránh thu được hỗn hợp sản phẩm (làm giảm hiệu suất). Một là phản ứng với t-BuCl, hai là phản ứng với H_2SO_4 (tạo R-SO_2OH). Cả hai nhóm này đều dễ dàng bị gỡ bỏ khỏi vòng thơm khi đun nóng với dung dịch acid loãng.
- Nếu dùng nhóm bảo vệ SO_3H thì phải gỡ bỏ trước khi chuyển ArCl về phenol, vì nếu tiến hành phản ứng với kiềm trước sẽ thu được diphenol (do RSO_3H khi đun

với kiềm ở điều kiện tạo phenol sẽ chuyển thành ROH, đây chính là phương pháp kiềm chảy).

3) Có ba phương pháp lớn để tổng hợp aminoacid: phương pháp Malonate hoặc phương pháp Gabriel và phương pháp Strecker (bài này).



BBr_3 là một giải pháp êm dịu để gỡ ether phenol. Phản ứng xảy ra theo cơ chế:

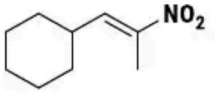


Có thể dùng HI, nhưng điều kiện của HI khắc nghiệt hơn, dễ dẫn đến sự decarboxyl hóa amino acid.

Chủ đề 13

1) Từ naphthalene, viết sơ đồ phản ứng điều chế 1,3-dibromo naphthalene.

2) Từ các hợp chất hữu cơ mạch hở chứa không quá 4 nguyên tử carbon. Hãy viết sơ đồ tổng hợp hợp chất sau. Không cần xét đến hóa lập thể của sản phẩm.



3) Từ toluene và các chất cần thiết khác hãy viết sơ đồ tổng hợp 2-methylanthracene.

4) Từ các hợp chất chứa không quá 2 nguyên tử carbon, hãy đề nghị sơ đồ phản ứng tổng hợp: $HOCH_2CH(NH_2)COOH$ và $HSCH_2CH(NH_2)COOH$.

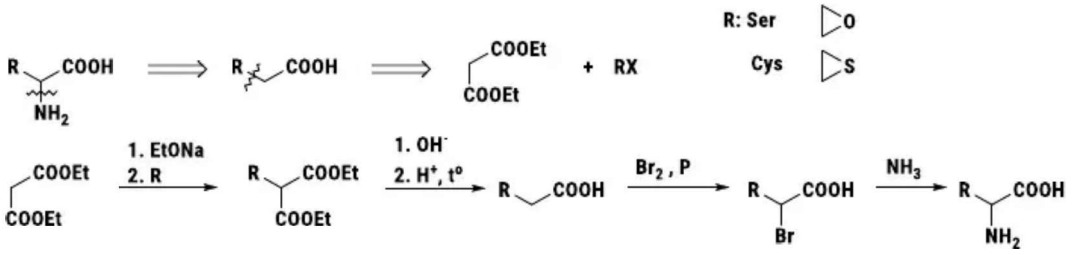
Hướng dẫn

1)

2)

3)

4) Áp dụng sơ đồ tổng hợp malonate (đã trình bày ở các bài trước) thì có thể tổng hợp Ser và Cys như sau:



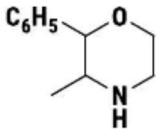
Chủ đề 14

Viết sơ đồ phản ứng tổng hợp các dược chất sau từ benzene và các hydrocarbon chứa không quá 3 nguyên tử carbon.

1) $Cl(CH_3)_3NCH_2CH(OH)CH_2COOH$

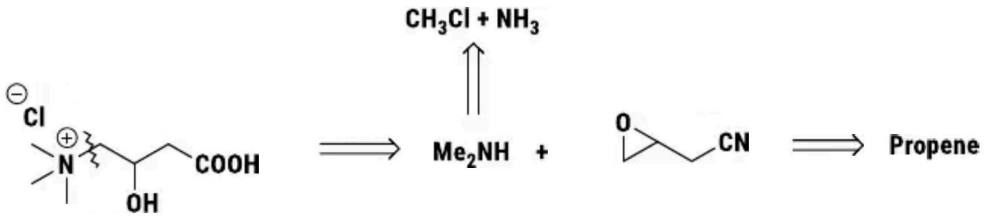
2) $C_6H_5CH(CH_3)NHCH_3$

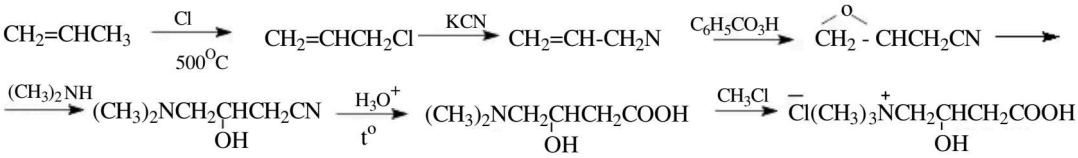
3)

4) 

Hướng dẫn

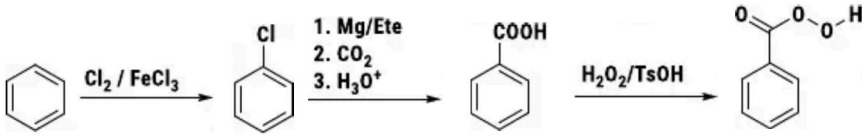
1)



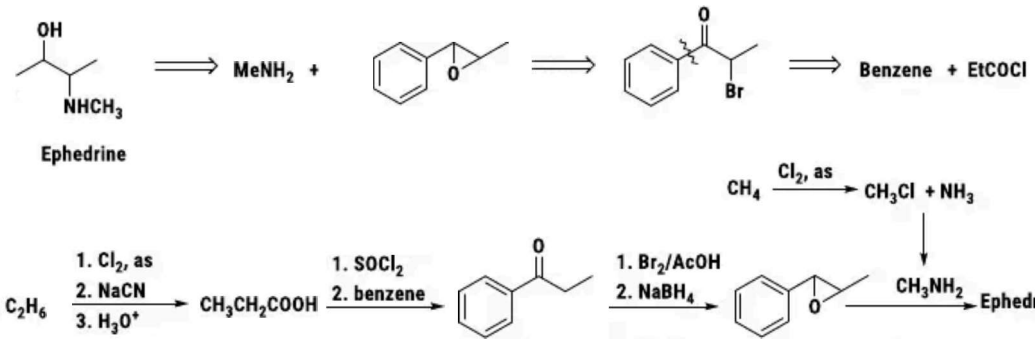


Có thể tổng hợp CH_3Cl từ CH_4 bằng cách chiếu sáng với chlorine.

Peroxybenzoic acid có thể được tổng hợp từ benzene như sau:

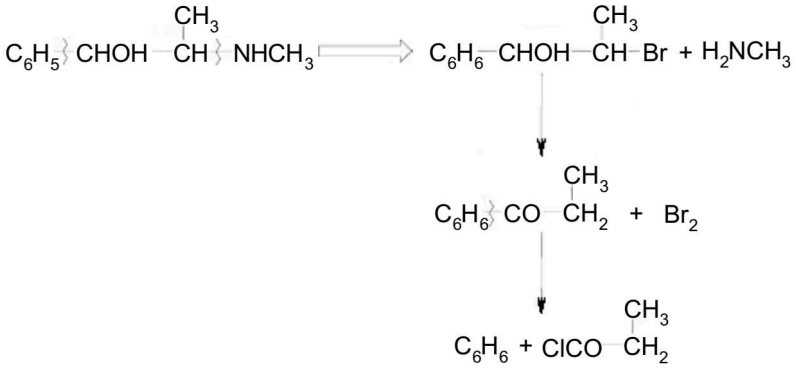


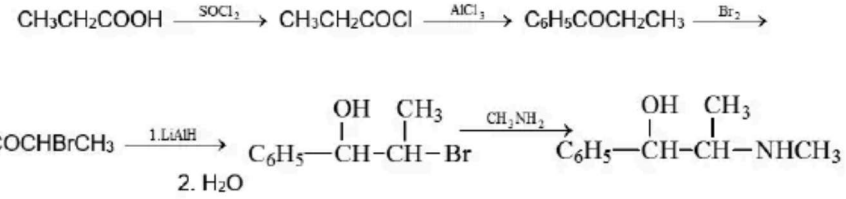
2)



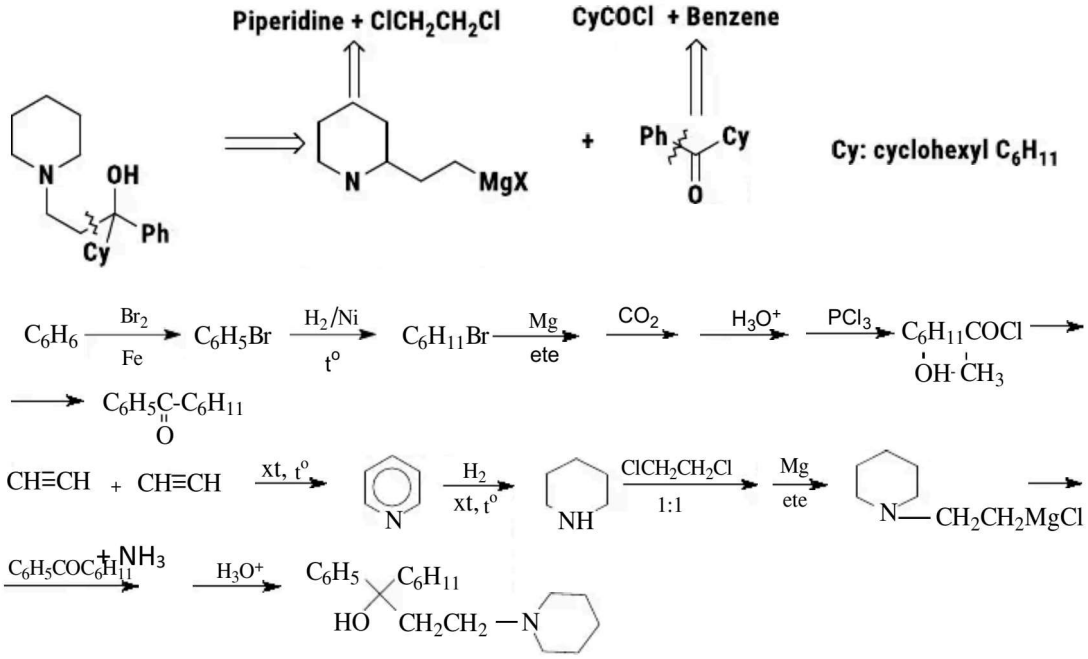
Nhận xét

Đây là bài thi dự bị trong kì thi HSGQG năm 2005, về sau được sử dụng lại trong kì thi chọn HSGQG 2007 và được đề xuất lời giải theo hướng sau đây.





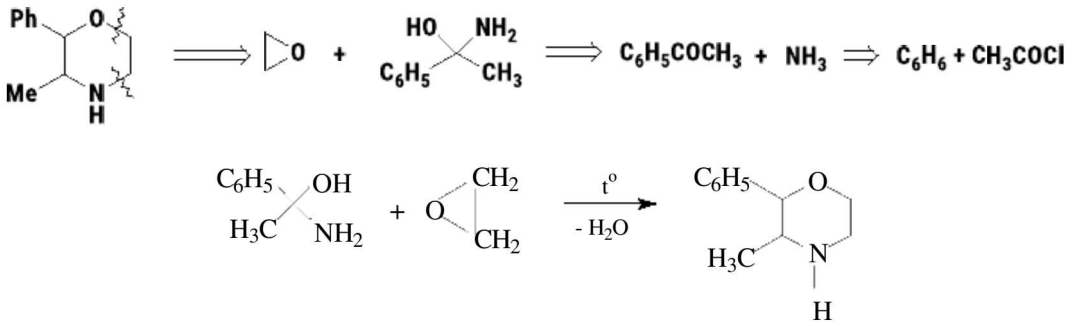
3)



Nhận xét

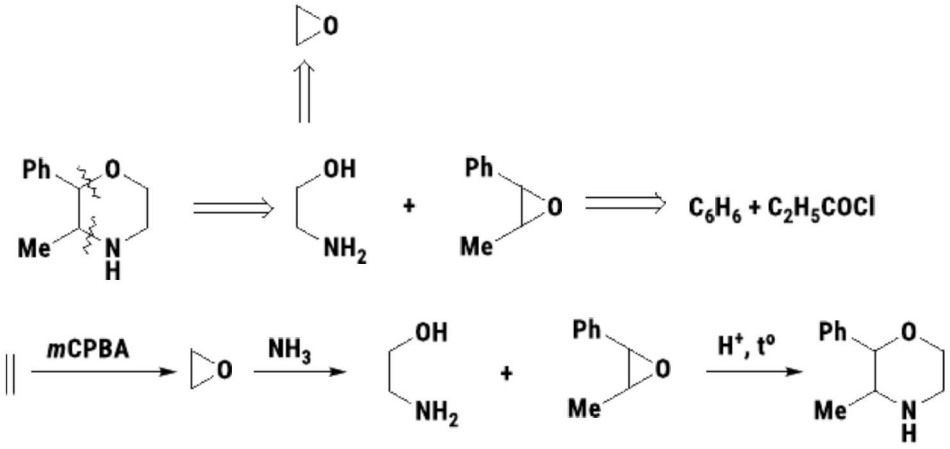
Nên cho piperidine + ethylene oxide thì tốt hơn cộng với 1,2-dicloethylene. Ngoài ra phần $C_6H_{11}COCl$ trong ***đáp án gốc*** bị thừa ra hai nhóm OH và CH_3(!).

4)



Nhận xét

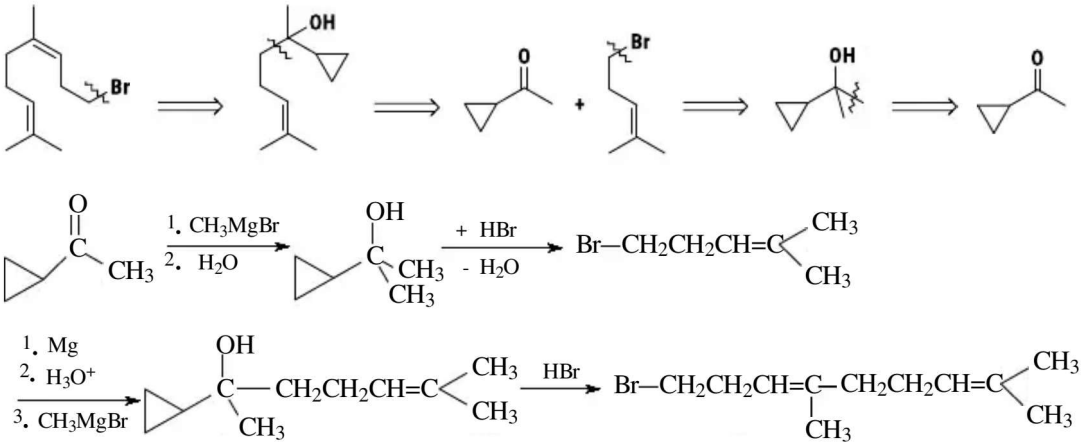
Hướng của ***đáp án gốc*** hoàn toàn không ổn do hợp chất có nhóm OH và NH_2 trên cùng một nguyên tử carbon sẽ khó mà tồn tại được, nó sẽ tách nước tạo thành imine (hoặc enamine). Chúng tôi đề xuất một cách khác như sau:



Chủ đề 15

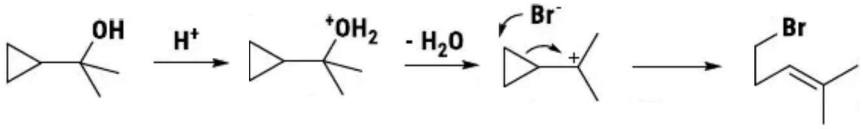
Từ methyl cyclopropyl ketone và hợp chất cơ magnesium tùy ý chọn, hãy viết sơ đồ phản ứng điều chế 2,6-dimethyl-9-bromonona-2,6-diene.

Hướng dẫn



Nhận xét

Điểm nhấn của bài này là sự liên hợp của hệ thống vòng 3 với orbital p (của C^+ hay C=O) dẫn đến sự mở vòng 3 cạnh tạo thành vòng cyclopropane. Phản ứng đầu tiên xảy ra theo cơ chế như sau:



Như vậy với hợp chất có dạng RCH=CH−CH_2CH_2Br (dạng homoallyl) có thể phân tích thành dẫn xuất cyclopropyl liên hợp tương ứng.

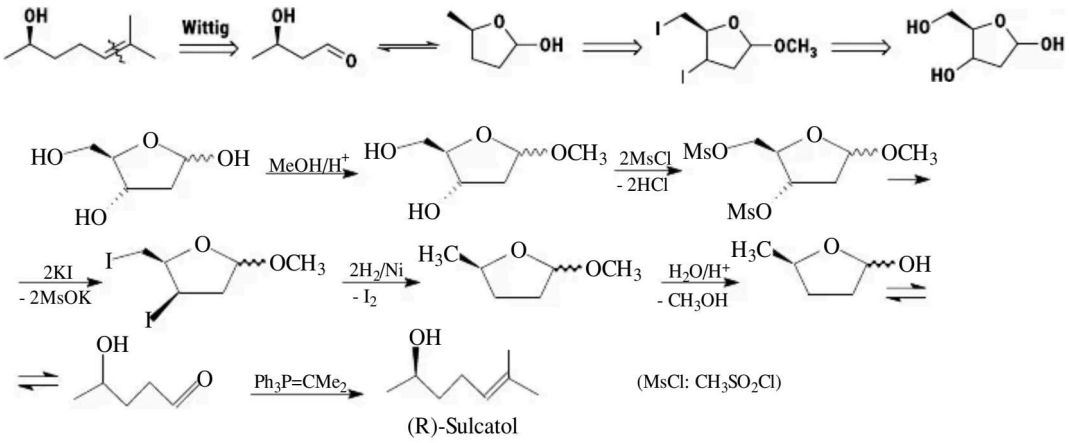
Chủ đề 16

1) Đề nghị sơ đồ tổng hợp (R)-sulcatol (6-Methylhept-5-en-2-ol) đi từ 2-deoxy-D-ribose và các hóa chất khác trong số đó có CH_3SO_2Cl và H_2/Ni Raney.

2) Viết các phương trình phản ứng tổng hợp tripeptide Leu-Ala-Val từ các chất: Ala, Val, Leu, phosphogen pentachloride, Boc-Cl (*tert*-butoxycarbonyl chloride), benzyl alcohol, DCC (dicyclohexylcarbodiimide), trifluoroacetic acid, acetic acid, hydrogen, paladium và carbon.

Hướng dẫn

1)



(R)-Sulcatol

2)

H_2N— Val - COOBn

H_2N—Leu — Ala — Val - COOH ⟹ BocNH - Leu — Ala - COOH ⟹ BocNH - Leu + H_2N - Ala - COOBn

• $(CH_3)_2CHCH(NH_2)COOH + PCl_5 \longrightarrow (CH_3)_2CHCH(NH_2)COCl + POCl_3 + HCl$
Val

$(CH_3)_2CHCH(NH_2)COCl + HOCH_2C_6H_5 \longrightarrow (CH_3)_2CHCH(NH_2)COOCH_2C_6H_5 + HCl$

• $CH_3CH(NH_2)COOH + Boc\text{-}Cl \longrightarrow BocNHCH(CH_3)COOH + HCl$
Ala

$BocNHCH(CH_3)COOH + (CH_3)_2CHCH(NH_2)COOCH_2C_6H_5 \xrightarrow{DCC}$

$\longrightarrow BocNHCH(CH_3)CONHCH[CH(CH_3)_2]COOCH_2C_6H_5 + H_2O$

$BocNHCH(CH_3)CONHCH[CH(CH_3)_2]COOCH_2C_6H_5 \xrightarrow{CF_3COOH}$

$NH_2CH(CH_3)CONHCH[CH(CH_3)_2]COOCH_2C_6H_5 + (CH_3)_2C{=}CH_2 + CO_2$

• $(CH_3)_2CHCH_2CH(NH_2)COOH + Boc\text{-}Cl \longrightarrow BocNHCH[CH_2CH(CH_3)_2]COOH + HCl$
Leu

$BocNHCH[CH_2CH(CH_3)_2]COOH + NH_2CH(CH_3)CONHCH[CH(CH_3)_2]COOCH_2C_6H_5$

$\xrightarrow{DCC} BocNHCH[CH_2CH(CH_3)_2]CONHCH(CH_3)CONHCH[CH(CH_3)_2]COOCH_2C_6H_5 + H_2O$

$BocNHCH[CH_2CH(CH_3)_2]CONHCH(CH_3)CONHCH[CH(CH_3)_2]COOCH_2C_6H_5 \xrightarrow{CF_3COOH}$

$NH_2CH[CH_2CH(CH_3)_2]CONHCH(CH_3)CONHCH[CH(CH_3)_2]COOCH_2C_6H_5 + Boc^+$

$NH_2CH[CH_2CH(CH_3)_2]CONHCH(CH_3)CONHCH[CH(CH_3)_2]COOCH_2C_6H_5 + H_2 \xrightarrow{Pd/C}$

$NH_2CH[CH_2CH(CH_3)_2]CONHCH(CH_3)CONHCH[CH(CH_3)_2]COOH + C_6H_5CH_3$

Leu-Ala-Val

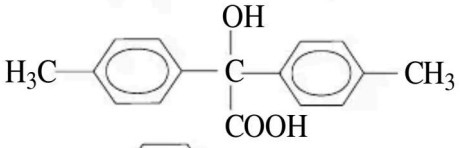
Nhận xét

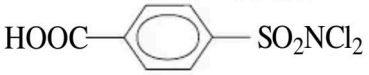
- Nguyên tắc để tổng hợp peptide từ các amino acid riêng rẽ là khóa các nhóm chức không cần thiết lại, chẳng hạn muốn ghép Leu–Ala thì phải khóa nhóm NH_2 của Leu và COOH của Ala để phản ứng ghép mạch giữa nhóm COOH của Leu và nhóm NH_2 của Ala xảy ra thuận lợi.
- Thường khóa nhóm NH_2 bằng nhóm Boc (t-BuO-CO-Cl: *tert*-butoxycarbonyl chloride) và khóa nhóm COOH bằng benzyl alcohol (BnOH).
- Những ý tưởng trên được minh họa rõ hơn ở các bài sau nữa.

Chủ đề 17

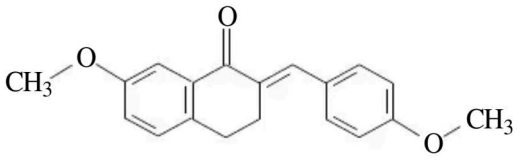
1) Cho các chất: Toluene, p-xylene và các chất vô cơ cần thiết. Hãy viết sơ đồ tổng hợp các hợp chất sau:

a.

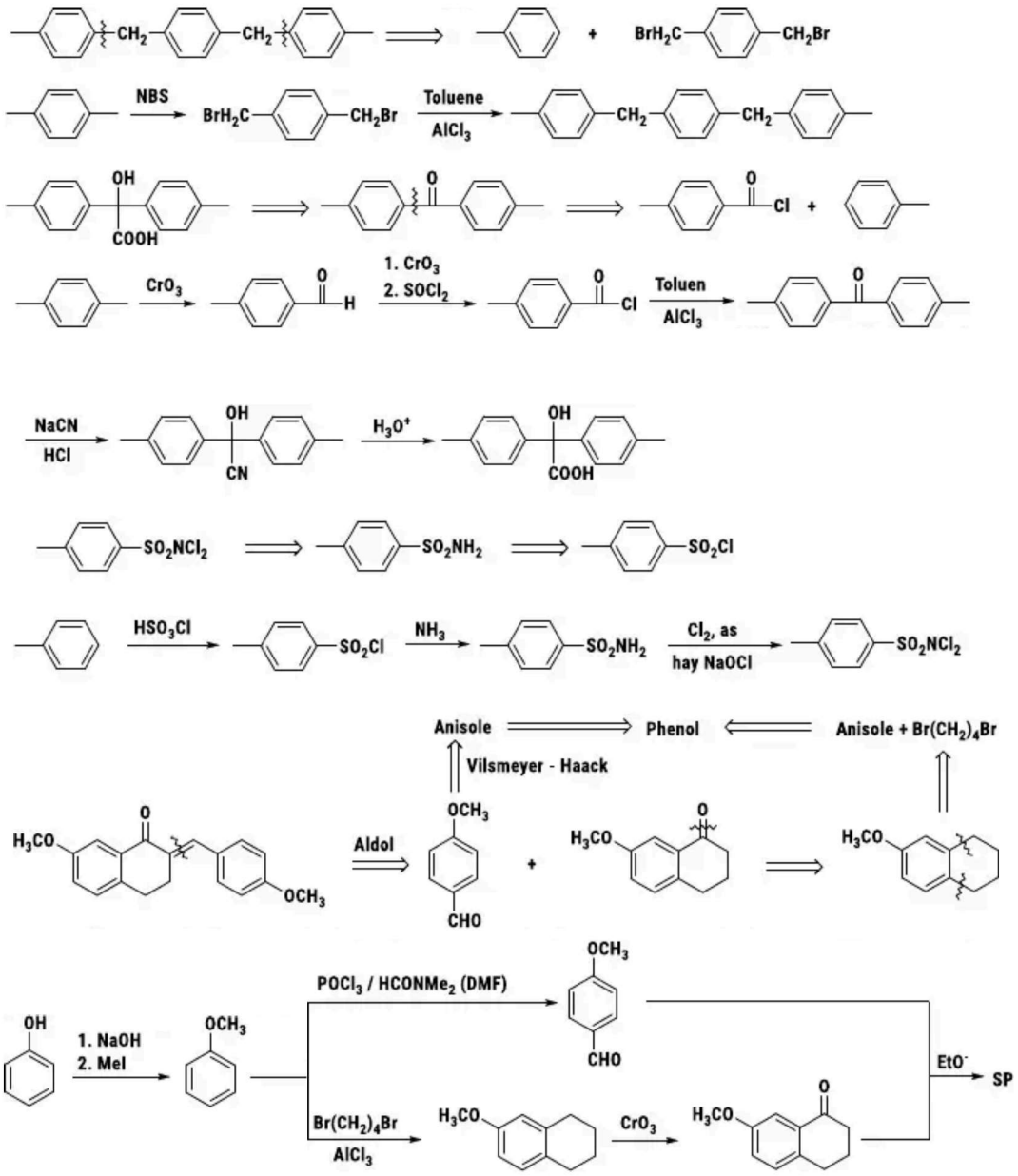
b. 

c. 

2) Từ phenol và các chất cần thiết khác hãy tổng hợp ketone không no sau đây (không quá 7 giai đoạn).



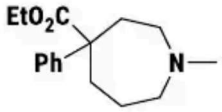
Hướng dẫn



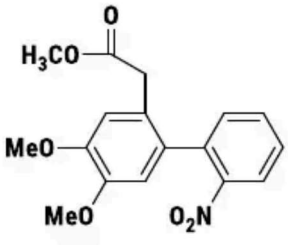
CrO_3 có thể oxid hóa vị trí allyl và benzyl để tạo ra hợp chất carbonyl tương ứng.

Chủ đề 18

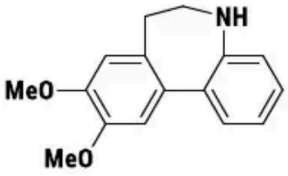
1) Thuốc hạ sốt ethoheptazine được tổng hợp từ PhMe, $Br[CH_2]_3Cl$, $Br[CH_2]_2NMe_2$, EtOH, cùng các chất vô cơ và dung môi cần thiết khác. Viết sơ đồ các phản ứng tổng hợp ethoheptazine .



2) Từ (**A**), hãy viết sơ đồ điều chế (**B**).



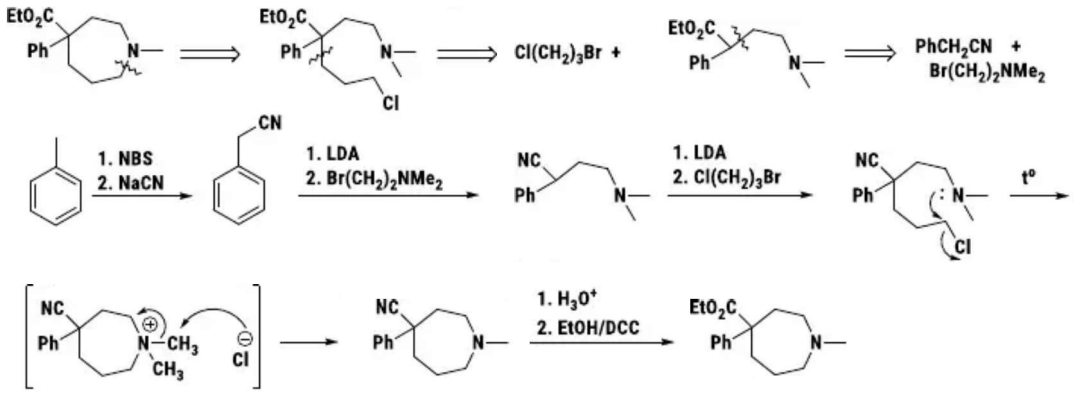
A



B

Hướng dẫn

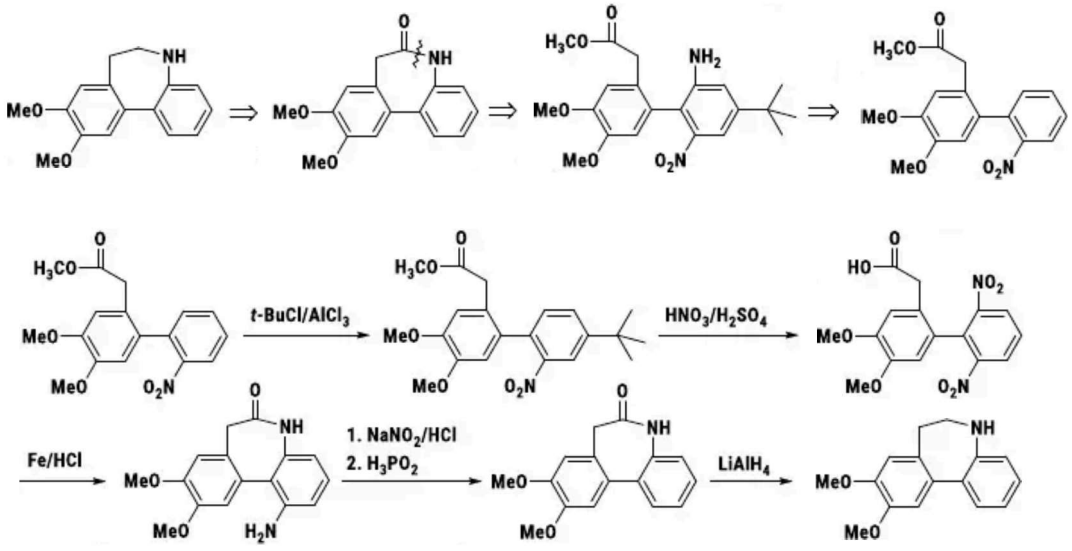
1)



Nhận xét

Bước khó nhất của bài là làm thế nào gỡ được một nhóm Me khỏi NMe_2 nhằm thu được ethoheptazine. Nếu không biết cách xử lý thì vấn đề sẽ trở nên rất khó khăn. Thông thường cách xử lý hay gặp là chuyển thành muối amonium bậc 4 $BrCH_2CH_2NMe_3^+OH^-$ rồi tách thành vinyl bromide, sau đó cộng HBr/peroxide để chuyển thành dibromoethylene, sau đó phản ứng với $MeNH_2$. Cách này không những dài, và lại còn nhiều rủi ro (đóng vòng aziridine, dị vòng 3 cạnh chứa nitrogen), nên **không** khuyên dùng.

2)



Nhận xét

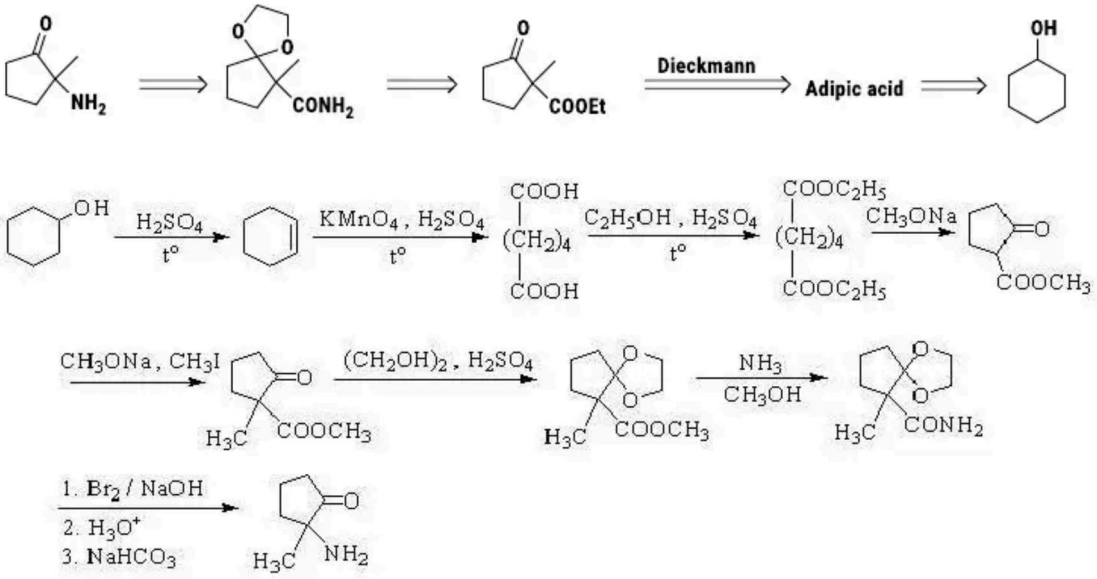
- Giai đoạn đầu tiên là khóa vị trí *para* của vòng có nhóm NO_2 bằng nhóm t-Bu. Phản ứng đi vào vị trí *para* do có sự định hướng của vòng phenyl phía trên (vốn chứa nhóm đẩy nên sẽ là nhóm định hướng thế vào o và p, xem thêm các dạng cộng hưởng ở dưới). Sự cộng hưởng làm bền hóa carbocation của các nhóm phenyl và vinyl. Kết quả là phản ứng thế trên vòng benzene khi có các nhóm thế này sẽ cho sản phẩm chủ yếu ở *ortho* và *para*.

- Sau đó đưa nhóm NO_2 vào rồi khử toàn bộ thành NH_2, trong môi trường acid nhóm bảo vệ cũng sẽ bị gỡ ra luôn. Nhóm NH_2 ở gần nhóm acid về mặt không gian sẽ đóng vòng để tạo vòng lactam 7 cạnh. Vòng lactam sẽ hoàn toàn trơ với việc loại bỏ nhóm amine thơm bằng H_3PO_2 (qua trung gian diazonium). Cuối cùng chuyển amide thành amine bằng $LiAlH_4$.

Chủ đề 19

Từ các chất đầu là cyclohexanol , methanol , methyl iodide, ethylene glycol và các chất vô cơ cần thiết khác, hãy lập sơ đồ điều chế hợp chất 2–amino–2–methylcyclopentanone.

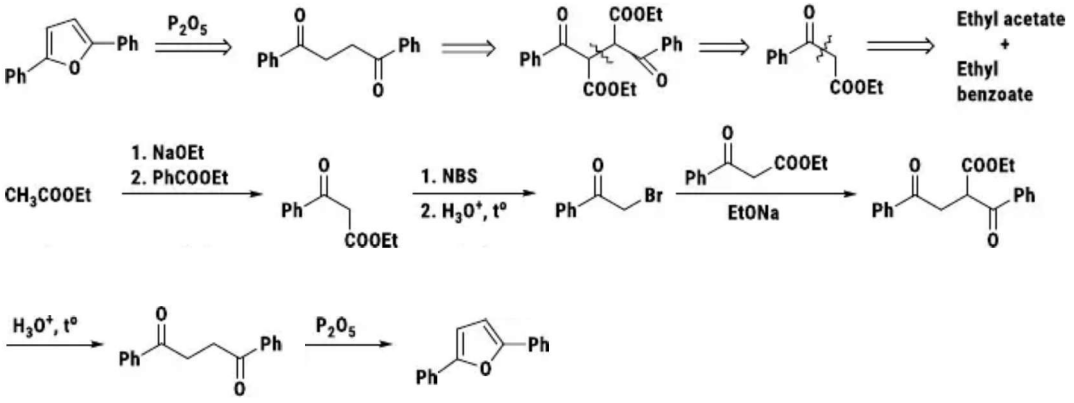
Hướng dẫn


NH2
CONH2
COOEt
Dieckmann
Adipic acid
OH
H2SO4
t°
KMnO4 , H2SO4
t°
C2H5OH , H2SO4
t°
CH3ONa
CH3ONa , CH3I
(CH2OH)2 , H2SO4
NH3
CH3OH
1. Br2 / NaOH
2. H3O+
3. NaHCO3

Chủ đề 20

Từ ethyl benzoate, ethyl acetate và các hóa chất vô cơ cần thiết khác, viết sơ đồ điều chế 2,5-diphenylfuran.

Hướng dẫn



Điểm khó nhất của bài này là làm thế nào tổng hợp được dione cần thiết để đóng vòng. Góc nhìn dễ thấy nhất là cắt liên kết CH_2-CH_2 ở giữa tạo thành 2 mảnh đối xứng là $PhCOCH_2^-$ và $PhCOCH_2^+$. Nếu tinh ý sẽ thấy mảnh $PhCOCH_2^-$ chính là sản phẩm ngưng tụ Claisen của hai nguyên liệu. Còn mảnh $PhCOCH_2^+$ có thể được tạo thành từ $PhCOCH_2^-$ bằng cách thế Br qua tác nhân NBS.

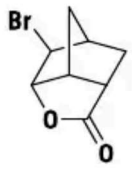
Chủ đề 21

Từ benzene, methanol, acetic anhydride, α-methylsuccinic anhydride, cyclopentadiene, ethyl acrylate và các hóa chất vô cơ cần thiết khác viết sơ đồ phản ứng điều chế:

1) 2-phenylpropan-1-ol

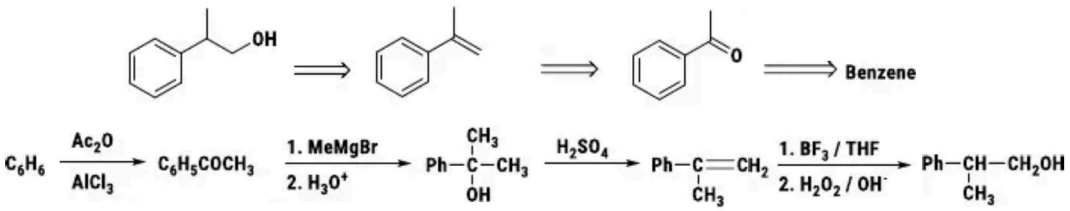
2) 2-methylnaphthalene.

3)

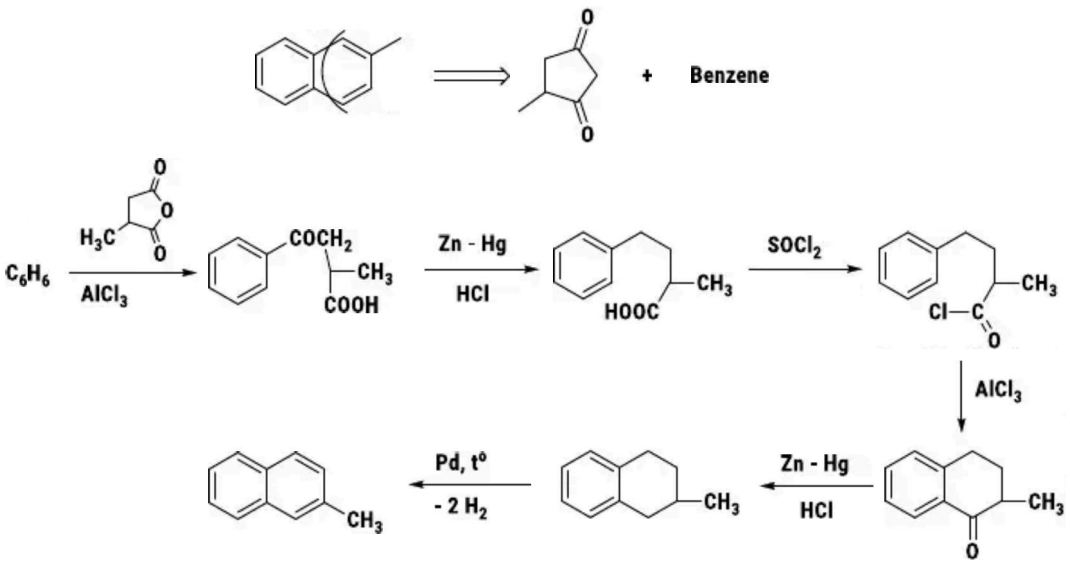


Hướng dẫn

1)

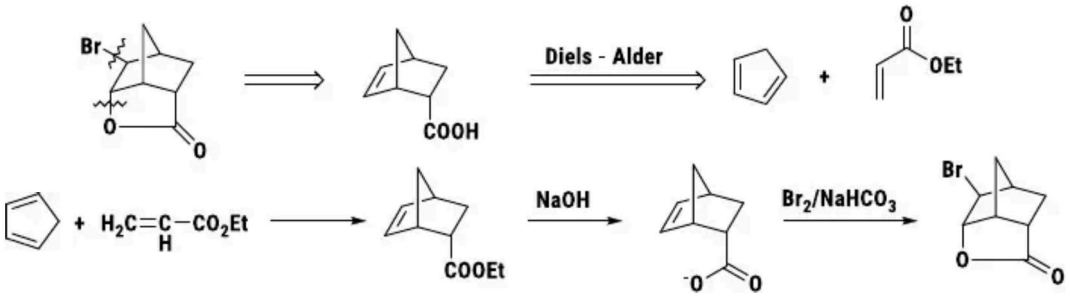


2)



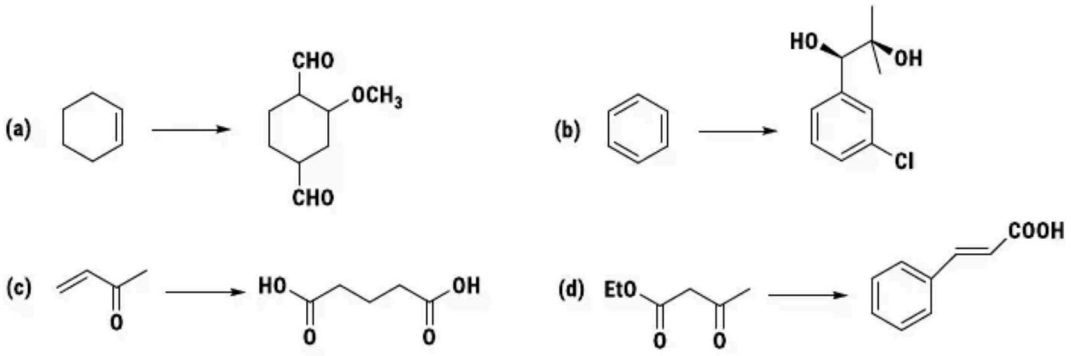
Xem thêm tổng hợp naphthalene từ benzene đã trình bày ở các phần trước.

3)



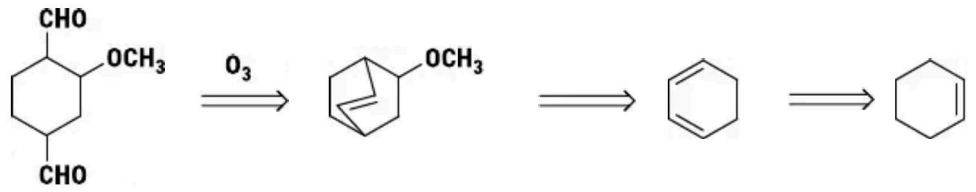
Chủ đề 22

Viết các phương trình phản ứng điều chế các hợp chất theo sơ đồ sau (được dùng thêm các chất vô cơ và hữu cơ khác):



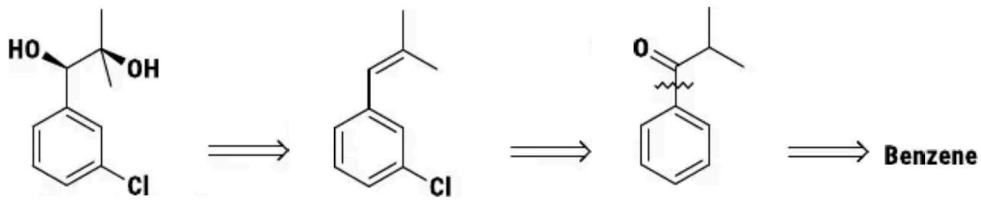
Hướng dẫn

a)



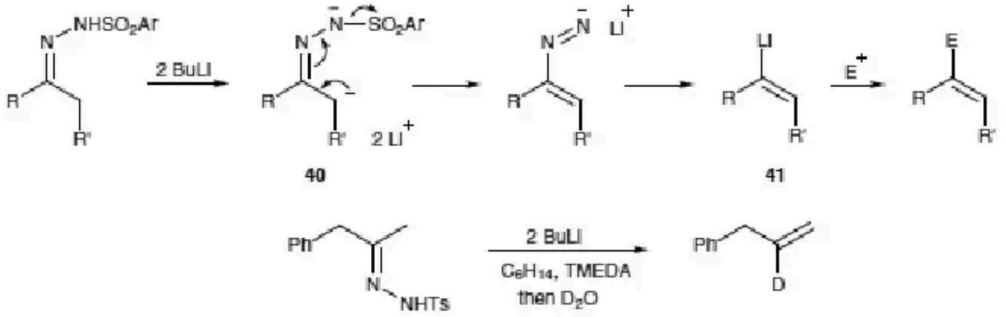
Với hợp chất có dạng 1,6-dicarbonyl thì thường dùng cách ozone phân alkene. Một hướng ít gặp hơn là cắt mạch diol bằng $NaIO_4$, nhưng cuối cùng vẫn cần tiền chất là alkene.

b)



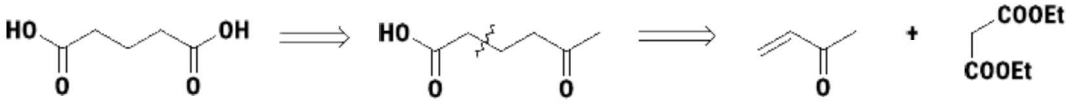
Do chất đầu là cis-diol nên nó phải được tạo thành từ phản ứng giữa alkene với OsO_4 (hoặc $KMnO_4$). Nếu chất đầu là trans-diol thì phản ứng cần phải đi qua trung gian epoxy. Ở đây trong **đáp án gốc** (đề HSGQG 2009) giai đoạn tổng hợp alkene làm quá dài. Chúng tôi đề xuất hai phương án sau:

- Chuyển từ ketone về alkene có thể sử dụng trực tiếp phản ứng Shapiro theo cơ chế:

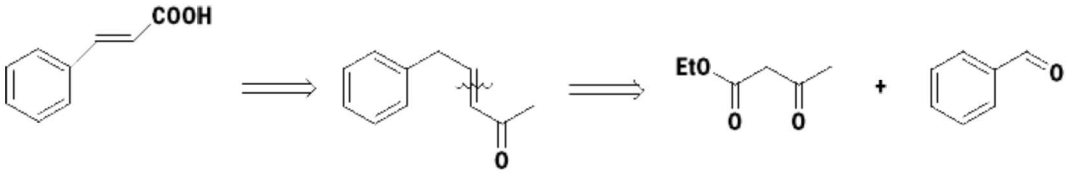


- Có thể chọn phương án dễ tiếp cận hơn là $NaBH_4$, tách nước. Trường hợp khả dĩ là chuyển vị hydride để tạo ra carbocation $PHCH_2\text{-}CMe_2^+$ cũng dẫn đến việc tạo thành alkene như đáp án.

c)

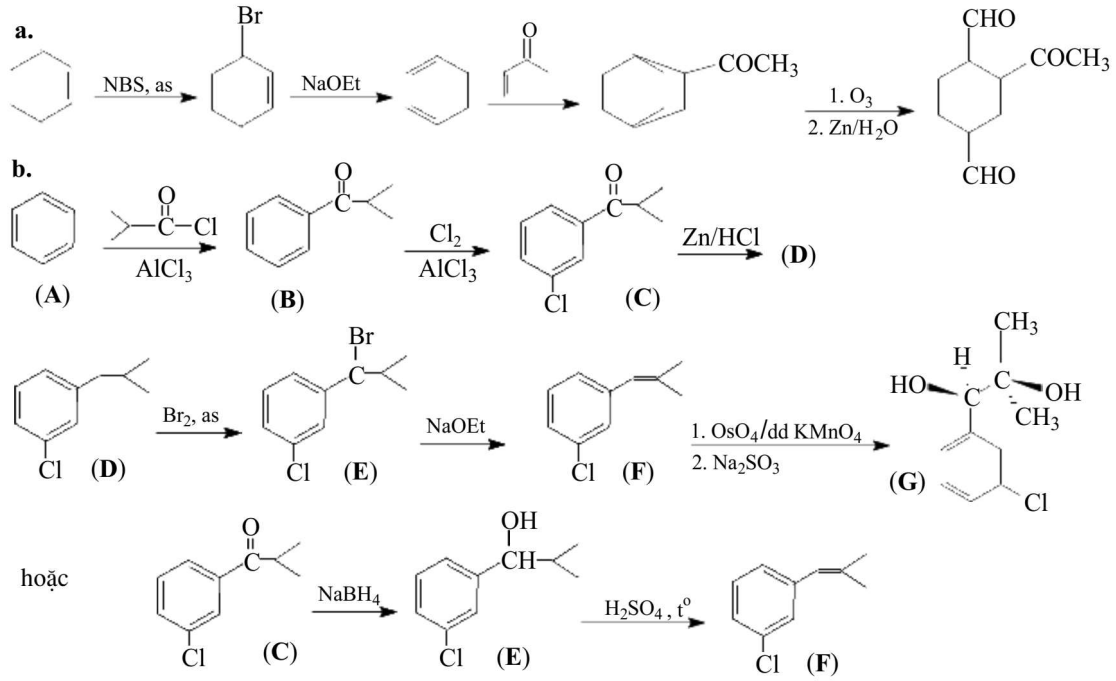


d)

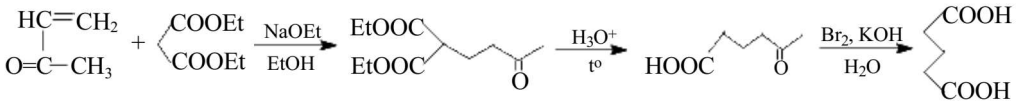


Với những bài chất đầu có nhóm $COCH_3$ (hoặc CH_3CHOH) mà sản phẩm cuối có nhóm acid thì nhiều khả năng nhóm acid đó bắt nguồn từ khung $COCH_3$ thông qua phản ứng haloform.

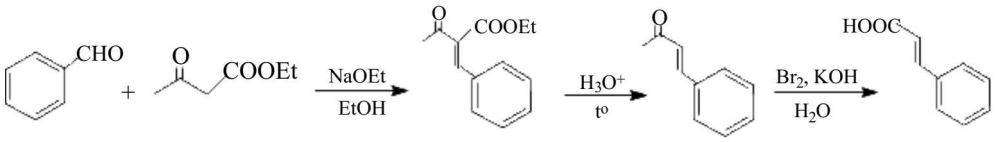
Đáp án gốc



c.

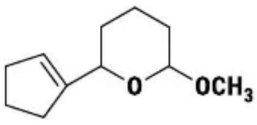

HC=CH2
O=C–CH3
COOEt
COOEt
NaOEt
EtOH
EtOOC
EtOOC
O
H3O+
to
HOOC
O
Br2, KOH
H2O
COOH
COOH

d.


CHO
O
COOEt
NaOEt
EtOH
O
COOEt
H3O+
to
O
Br2, KOH
H2O
HOOC

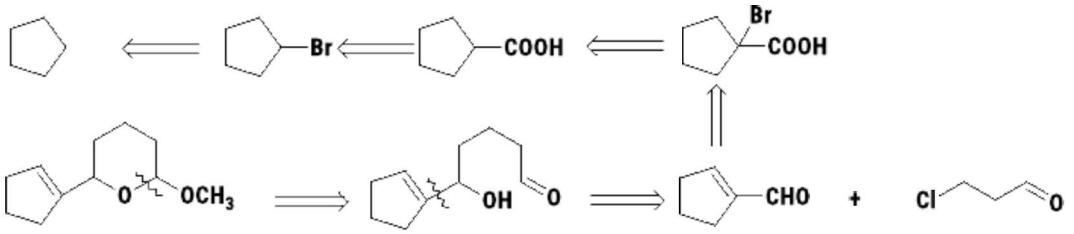
Chủ đề 23

Từ cyclopentane, 4-chlorobutanal và các chất cần thiết, hãy tổng hợp chất **M**:

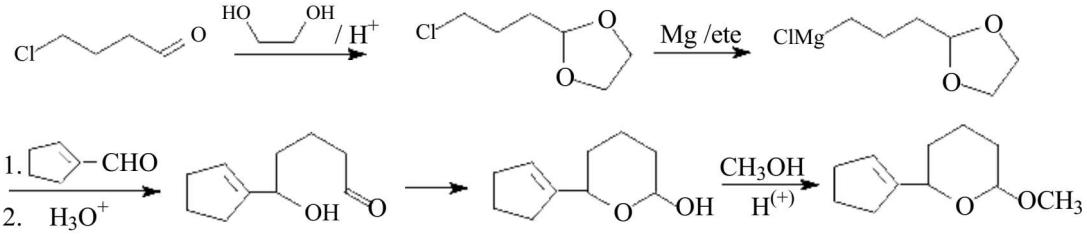


M

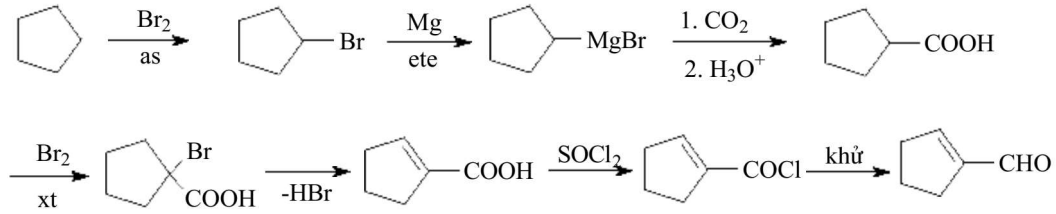
Hướng dẫn



Sơ đồ tổng hợp:



Tổng hợp aldehyde trung gian:



Nhận xét

Chất khử là $LiAlH(OC_4H_9\text{-}t)_3$, nếu sử dụng H_2/Pd-C (phản ứng Rosenmund) thì vẫn chấp nhận.

Chủ đề 24

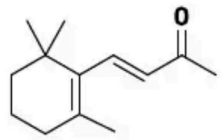
a) Viết sơ đồ điều chế 4,4-dimethylcyclopentane-1,2-diol4 từ acetone và diethyl malonate.

b) Viết sơ đồ điều chế 2,3,4,5-tetraphenylcyclopenta-2,4-dienone từ benzaldehyde, ethyl formate và các chất vô cơ cần thiết.

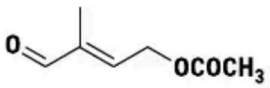
c) Hãy điều chế trans-crysanthemic acid từ **A** và các hóa chất tuỳ chọn

A

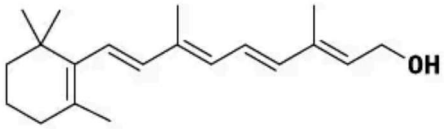
d) Từ β-ionone, acetylene, (*E*)-3-methyl-4-oxobut-2-en-1-yl acetate và các hoá chất cần thiết, hãy điều chế vitamin A.



β-ionone



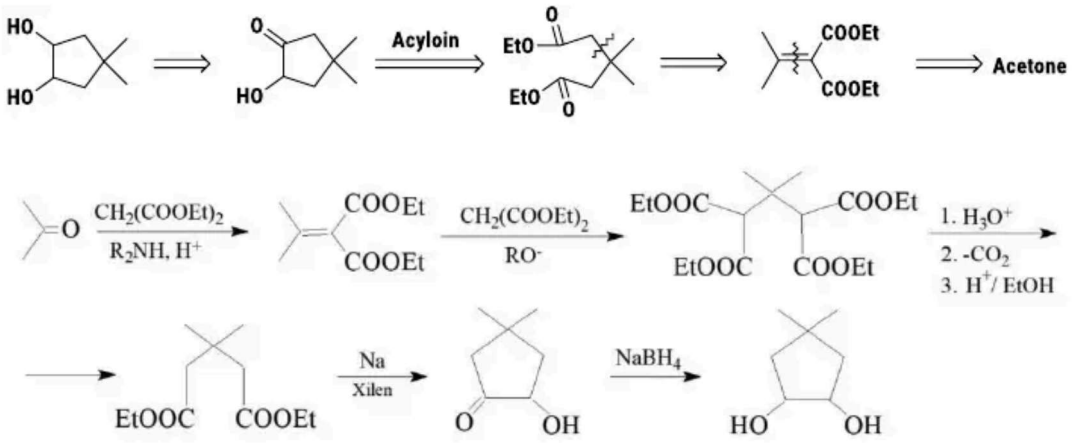
(*E*)-3-methyl-4-oxobut-2-en-1-yl acetate



Vitamin A

Hướng dẫn

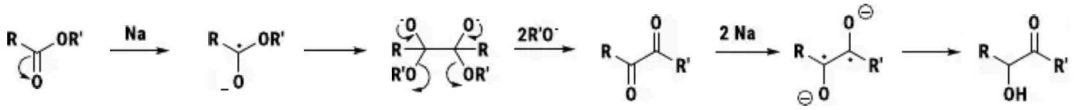
a)



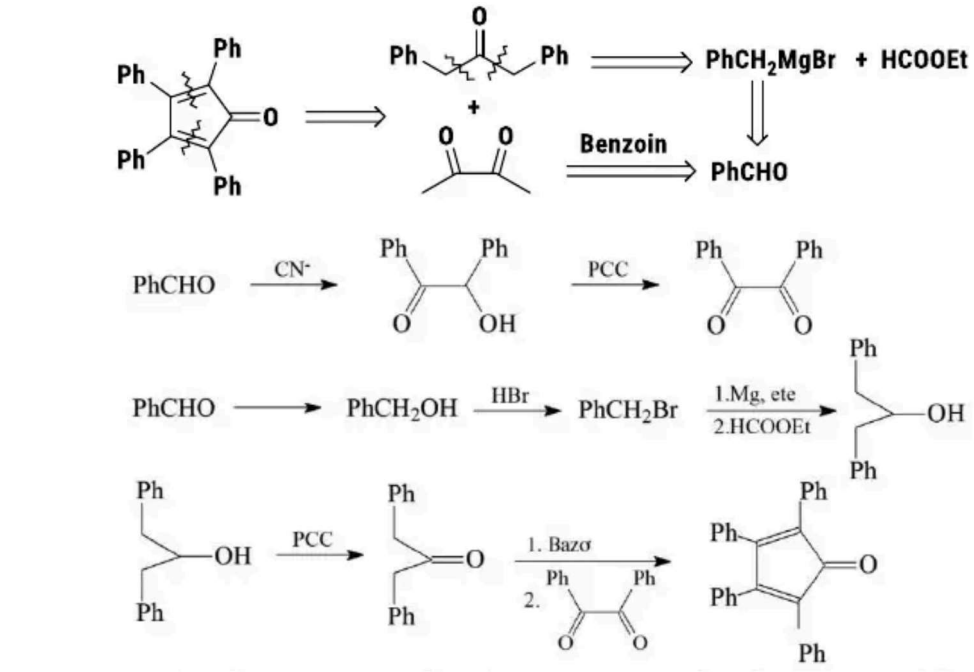
Nhận xét

Rất khó để nhận ra sự kết nối trong bài tập này. Về cơ bản, đầu tiên ai cũng nghĩ đến là cần tổng hợp 3,3-dimethylcyclopentene. Nhưng với những công cụ cho sẵn ở đầu bài thì con đường này thực sự rất dài (Nếu muốn giải nhanh thì buộc phải dùng các phản ứng mới **không** cơ bản nên sẽ không đề cập).

Trong trường hợp có 2 nhóm OH (hoặc CO gần với CHOH) trong vòng thì phản ứng acyloin là một công cụ hữu ích. Phản ứng chuyên dùng để đóng vòng ester nội phân tử trong dung môi hydrocarbon, phản ứng này tạo được hệ vòng từ 3 – 32 cạnh mà không hề gặp bất kỳ trở ngại nào (xét về mặt lý thuyết). Phản ứng acyloin xảy ra theo cơ chế ghép gốc tự do như sau:



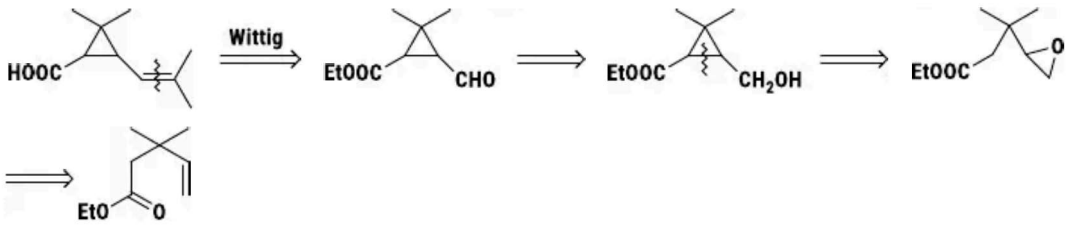
b)

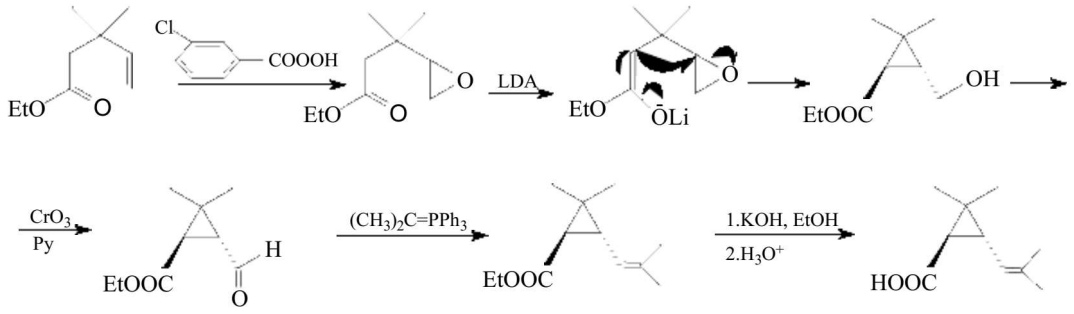


Nhận xét

Sử dụng phản ứng ngưng tụ benzoin để tạo ra dibenzyl (PhCOCOPh) không phải là một phản ứng hay gặp nên không dễ dàng gì nhận ra sự kết nối giữa nó với chất đầu.

c)

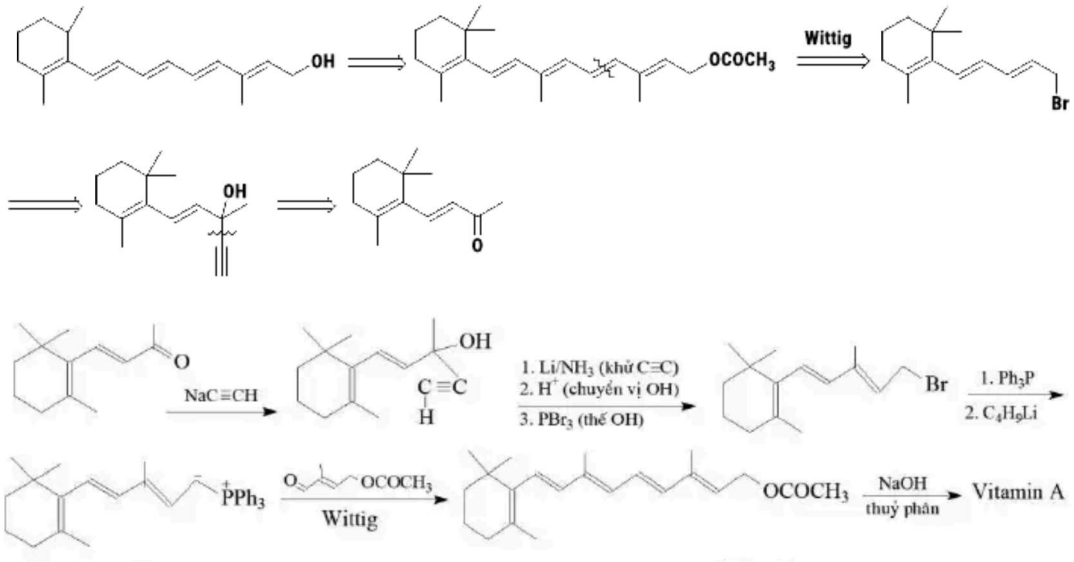




Nhận xét

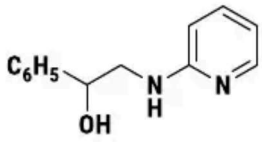
Khi một cạnh của vòng 3 gần với nhóm ổn định carbanion thì khả năng đi qua enolate trung gian là rất cao.

d)



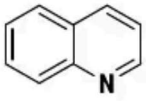
Chủ đề 25

1) Cho benzene, pyridine, các chất hữu cơ mạch hở và chất vô cơ. Viết sơ đồ các phản ứng tổng hợp **A**.



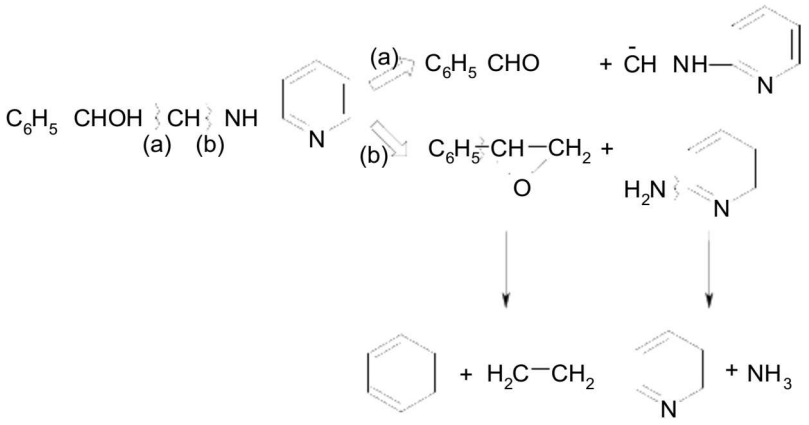
A

2) Cho các chất: aniline, glycerol, phosphoric acid. Hãy viết sơ đồ các phương trình phản ứng để điều chế quinoline.



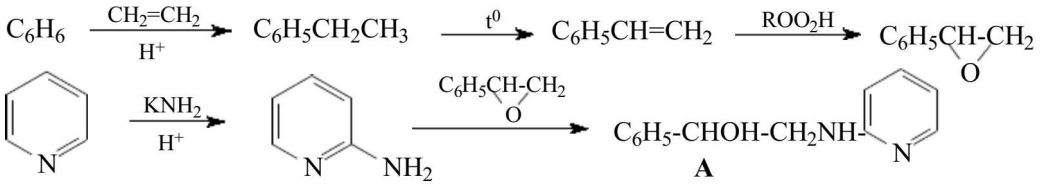
Hướng dẫn

1)

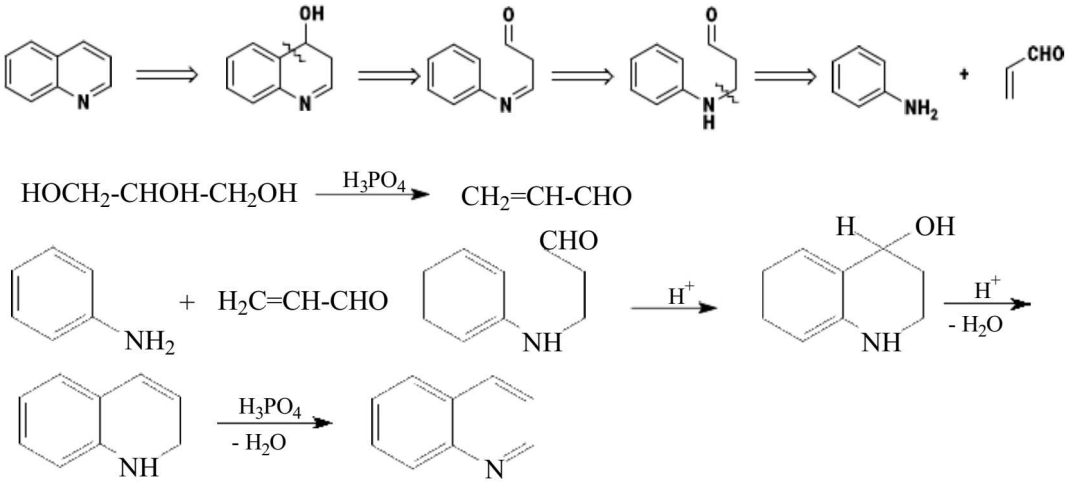


Nhận xét

Hướng (a) không thích hợp vì tạo thành carbanion kế cận nhóm amine rất khó khăn.



2)



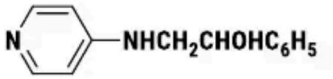
Nhận xét

Do chất đầu được yêu cầu là aniline nên phải cắt vòng quinolin phía dị vòng, ở cạnh nối giữa dị vòng và vòng benzene (vì nếu cắt ở những chỗ khác sẽ không thể đi qua aniline được).

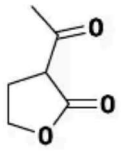
Chủ đề 26

Viết sơ đồ phản ứng tổng hợp các chất (được dùng các chất vô cơ cần thiết):

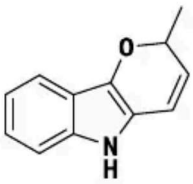
1. Từ benzene, pyridine và các chất hữu cơ cần thiết hãy điều chế:



2. Hãy điều chế dẫn xuất furan dưới đây từ ethylene.

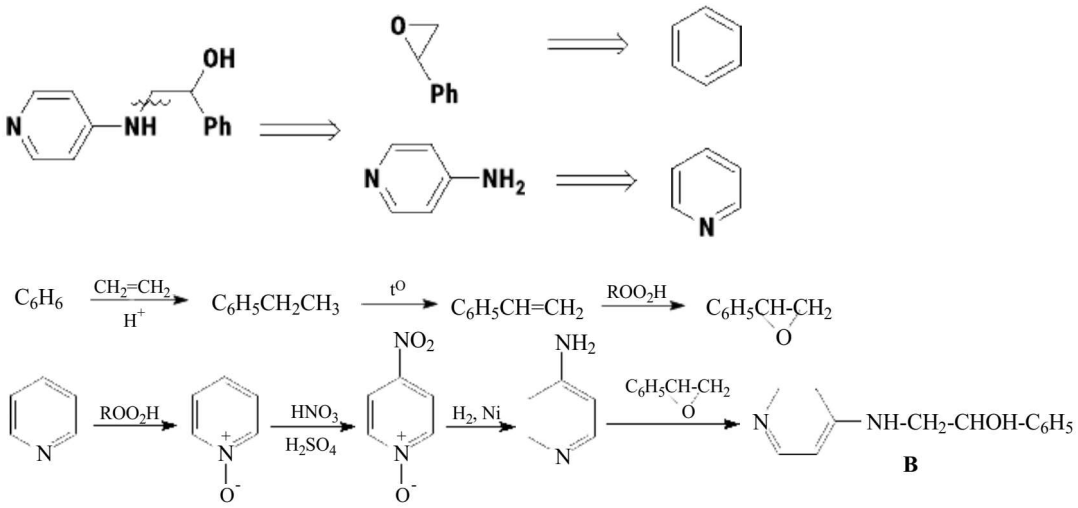


3) Sử dụng benzene và các chất hữu cơ có tối đa 3 nguyên tử carbon điều chế hợp chất dưới đây:



Hướng dẫn

1)

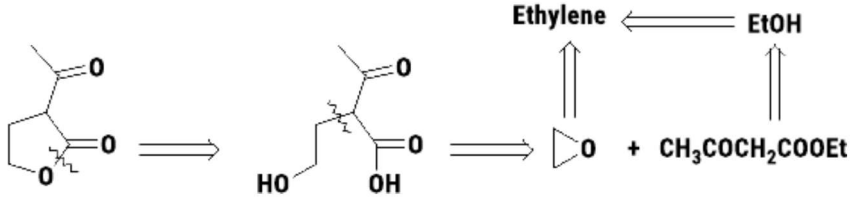


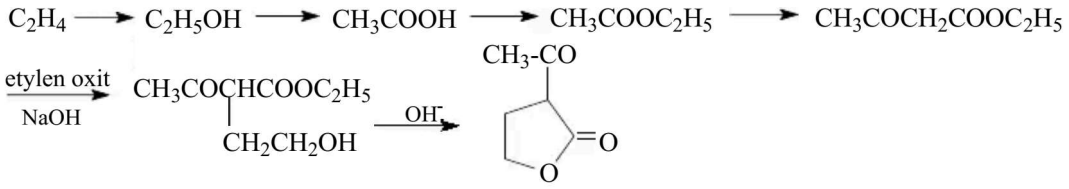
Nhận xét

Không dễ đưa nhóm NO_2 vào vị trí 4 của vòng pyridine. Phương pháp trực tiếp nhất là phản ứng giữa pyridine và $NaNH_2$ (phản ứng Chichibabin), nhưng chủ yếu thu được sản phẩm thế ở C_2, C_4-NH_2 chiếm lượng rất ít. Có thể tiến hành thế electrophile vào C_4 của pyridine bằng cách chuyển N thành dạng N-oxide, lúc này O^- đẩy e vào vòng (như phenol) để hoạt hóa hai vị trí *ortho* C_2 và *para* C_4 của vòng pyridine.

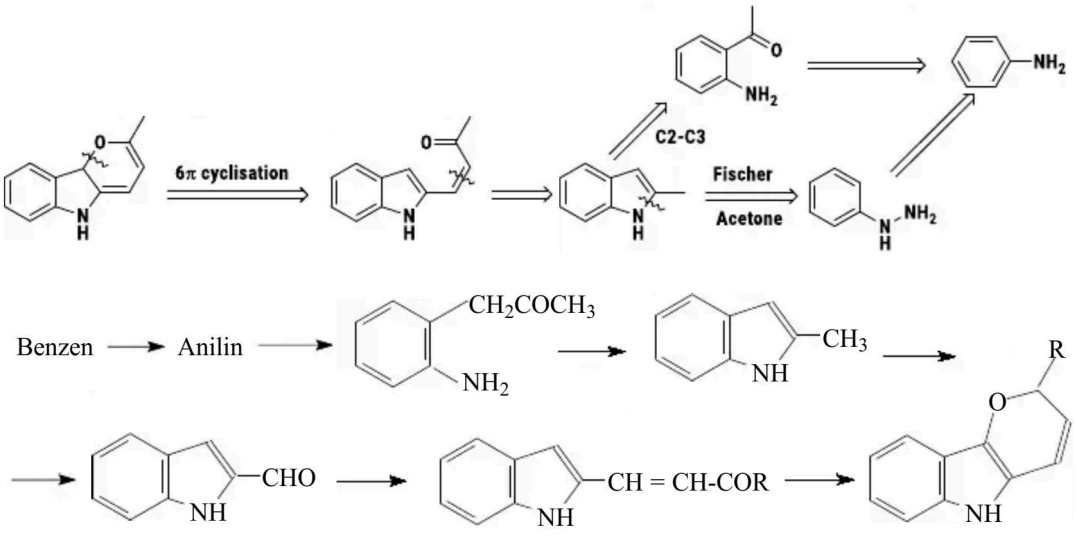
Không thể cắt theo hướng tạo carbonyl (tạo PhMgBr + pyridine–NHCHO hay pyridine–$NHCH_2MgCl$ + PhCHO) do các hợp chất pyridin–NHCHO và pyridne–$NHCH_2MgCl$ rất khó điều chế.

2) Xuất phát từ ethylene



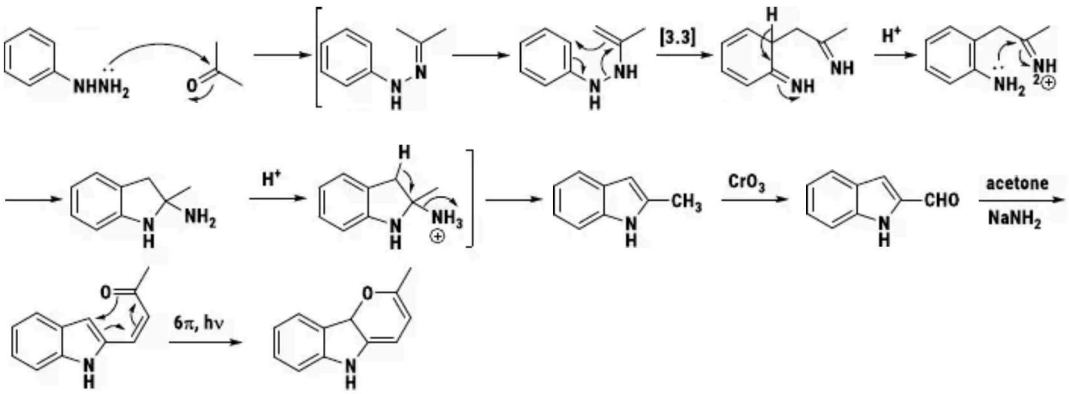


3) Xuất phát từ benzene và các chất hữu cơ có tối đa 3 nguyên tử carbon.



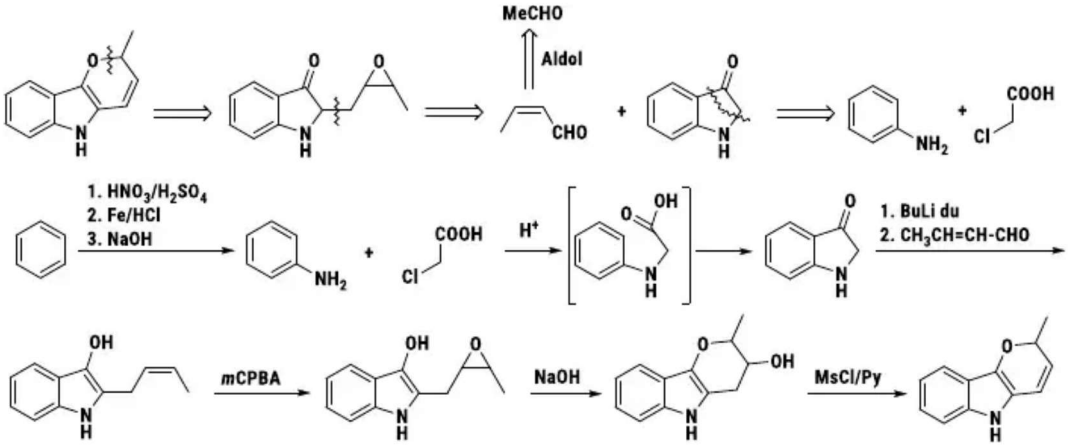
Nhận xét

Đáp án chính thức sử dụng phản ứng đóng vòng 6π (6 AO p sắp xếp lại để tạo thành vòng), là một phản ứng chỉ hay gặp ở các bài thi khó, thường là bài thi chọn đội tuyển Quốc tế (Vòng 2).



Chất đầu $PhNHNH_2$ (để tổng hợp indole theo Fischer) có thể thu được bằng cách khử không hoàn toàn muối diazonium $PhN_2^+Cl^-$ bằng Na_2SO_3

Với bài này đề nghị một phương án khác dễ hiểu hơn như sau:

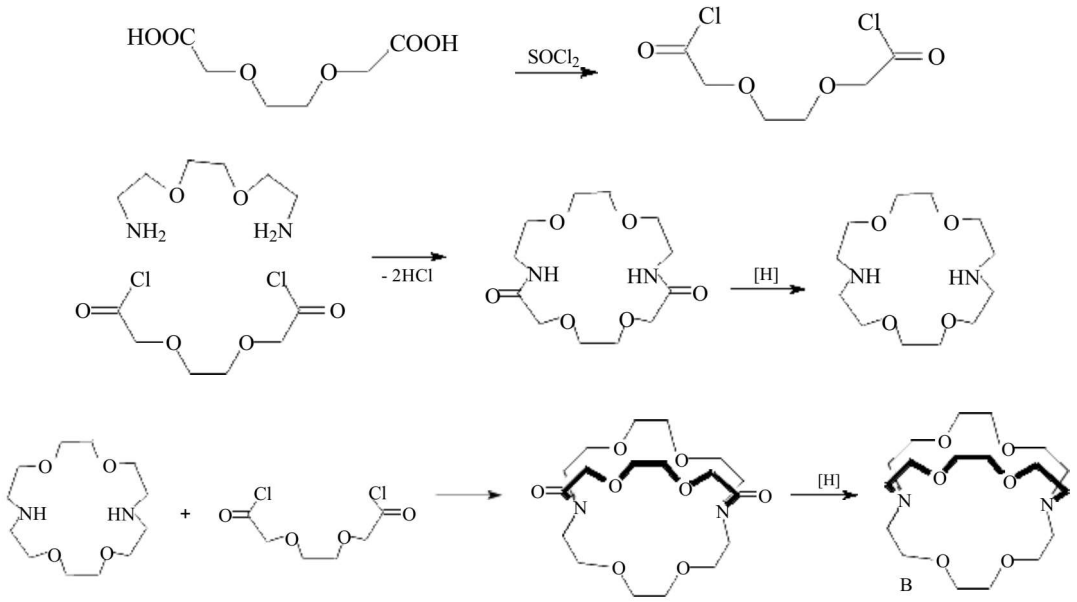


Chủ đề 27

Criptan **B** có công thức $N(CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2)_3N$. Dùng công thức cấu trúc, viết sơ đồ các phản ứng tổng hợp **B** từ 3,6-dioxaoctane-1,8-diamine, 3,6-dioxaoctanedioic acid và các hóa chất cần thiết.

Hướng dẫn

Dưới đây là đáp án chính thức:



Nhận xét

Bài này không quá khó ở phương diện phân tích, chỉ việc cắt ra từng cạnh sẽ thu được chất đâu nên không vẽ. Điểm khó là ở việc hình dung ra được công thức của sản phẩm cần vẽ.

Chủ đề 28

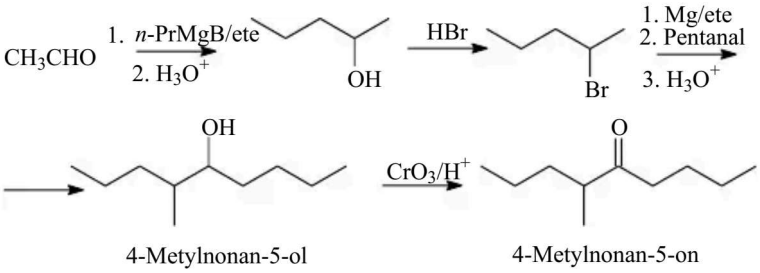
1) Pheromone, chất dẫn dụ côn trùng, có nhiều ứng dụng thực tế. Hợp chất 4-methylnonan-5-one là một trong số các hợp chất trung gian quan trọng để tổng hợp pheromon. Từ pentanal, các chất vô cơ, hữu cơ chứa không quá 3 carbon và các điều kiện cần thiết, hãy lập sơ đồ phản ứng tổng hợp 4-methylnonan-5-one.

2) Bupivacaine ($C_{18}H_{28}N_2O$) là amide của 1-butylpiperidine-2-carboxylic acid với 2,6-dimethylaniline ở dạng *S* được dùng làm thuốc gây tê cục bộ. Tổng hợp (*S*)-bupivacaine từ 2-methylpyridine và các hóa chất cần thiết khác.

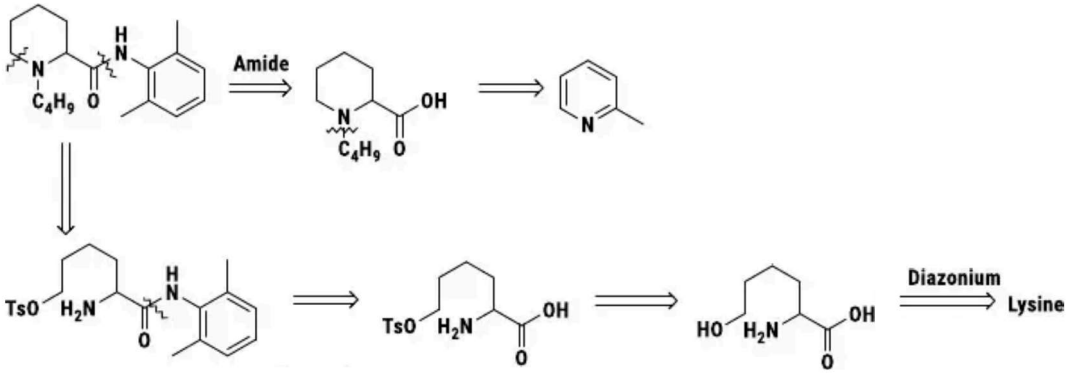
3) Tổng hợp (S)-bupivacaine từ L-lysine chlorohydrate L-$CH_2(NH_2)[CH_2]_3CH_2(NH_2)COOH{\cdot}HCl$, sử dụng thêm 2,6-$(CH_3)_2C_6H_3NH_2$, C_4H_9Br, C_6H_5CHO, $C_6H_5CH_2OCOCl$, DCC, TsCl, LiOH và các hóa chất cần thiết khác.

Hướng dẫn

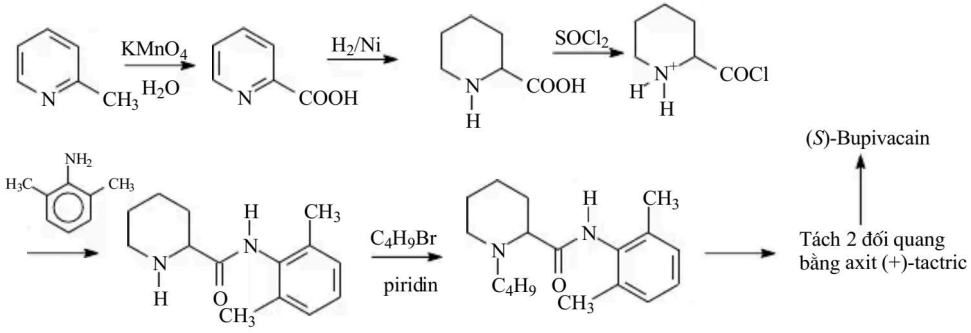
1)



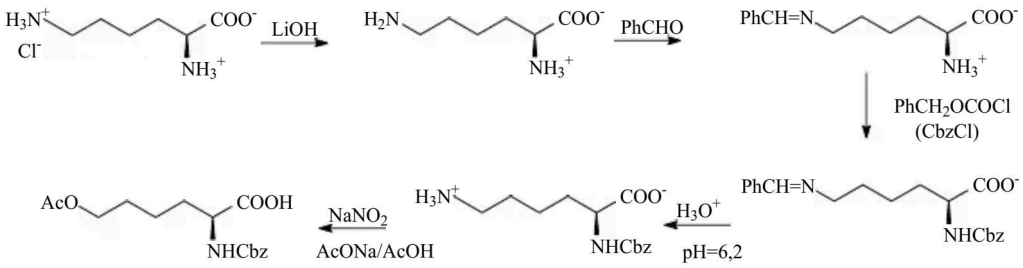
4-Metylnonan-5-ol 4-Metylnonan-5-on

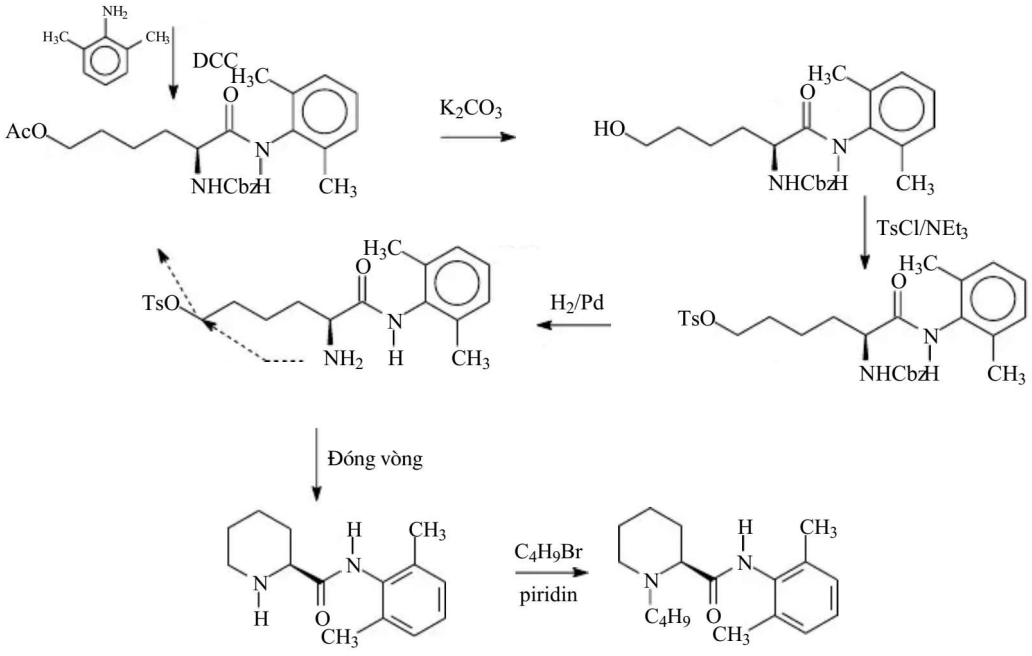


2)



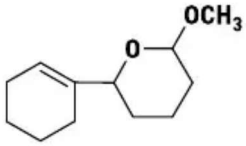
3)




NH2
H3C
CH3
DCC
H3C
O
AcO
N
NHCbzH
CH3
K2CO3
HO
TsCl/NEt3
TsO
H2/Pd
NH2
H
Đóng vòng
C4H9Br
piridin
C4H9

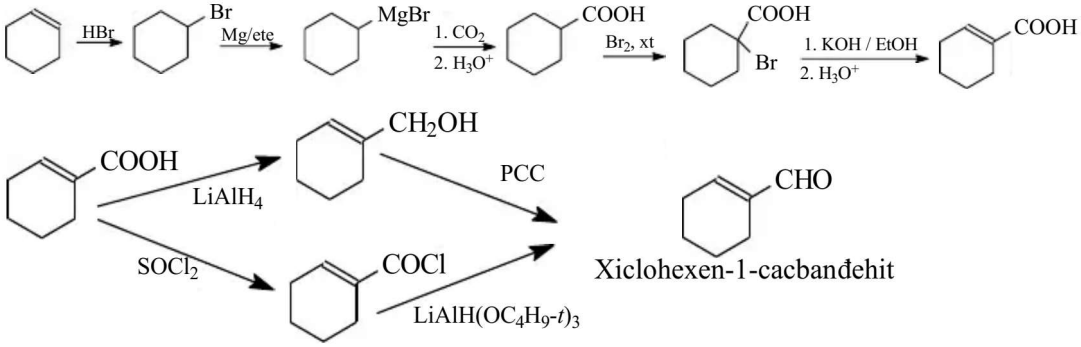
Chủ đề 29

Từ cyclohexene và 4-chloro-1-butanol, hãy tổng hợp

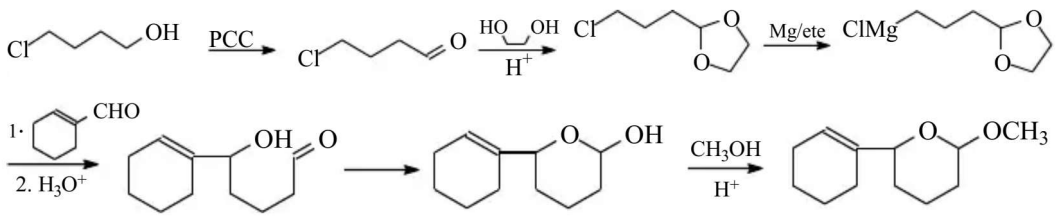


Hướng dẫn

Trước hết phải tổng hợp chất trung gian 1-cyclohexene-1-carbaldehyde từ cyclohexene:



Sau đó, từ 1-cyclohexene-1-carbaldehyde và 4-chloro-1-butanol tổng hợp chất mà đầu bài yêu cầu theo sơ đồ:



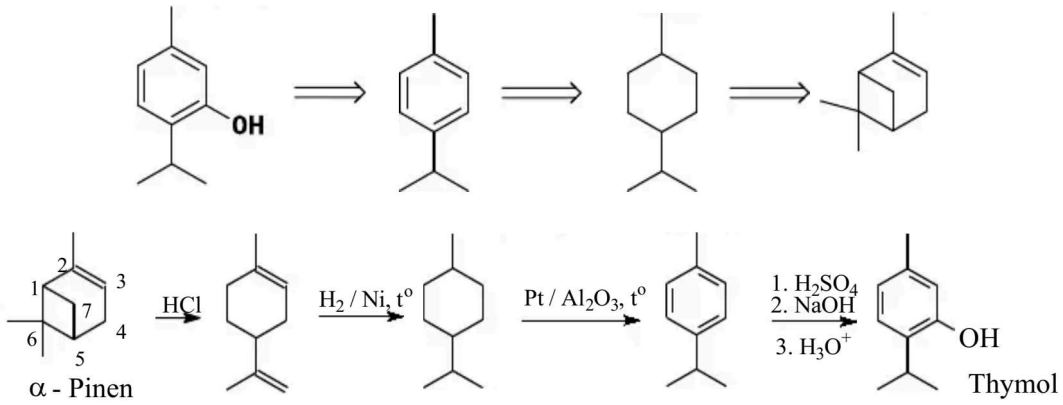
Chủ đề 30

1) Thymol (2-isopropyl-5-methylphenol) có trong tinh dầu thảo mộc, được ứng dụng làm thuốc do khả năng kháng nấm, kháng khuẩn của nó. Hãy đề xuất sơ đồ phản ứng tổng hợp thymol từ α-pinene (2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene) và các hóa chất vô cơ, hữu cơ cần thiết.

2) Paracetamol là thuốc kháng viêm không chứa khung steroid, có tên hệ thống là N-(4-hydroxyphenyl)acetamide. Từ benzene, methane và các hóa chất vô cơ, xúc tác, điều kiện cần thiết, hãy lập sơ đồ phản ứng tổng hợp paracetamol.

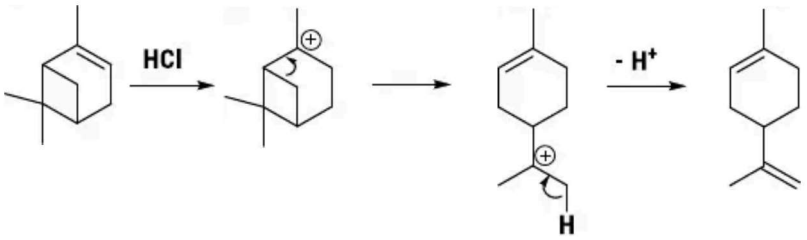
Hướng dẫn

1)

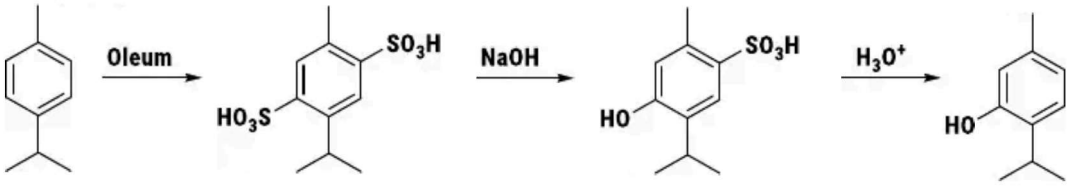


Nhận xét

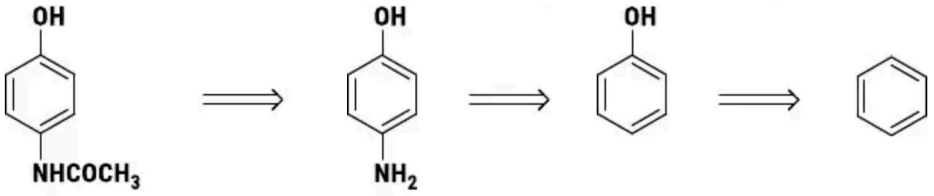
Phản ứng mở vòng α-pinene xảy ra theo cơ chế:

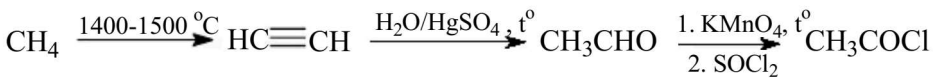


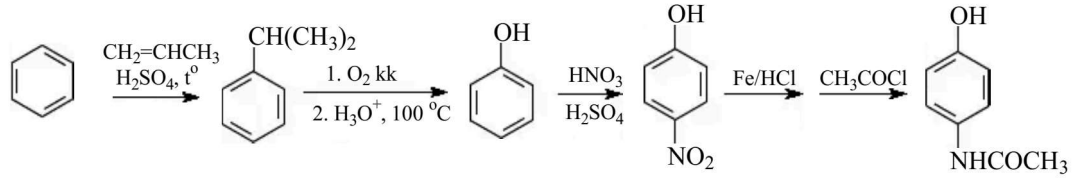
Việc đưa nhóm OH vào 1-methyl-4-isopropylbenzene xảy ra như sau:



2)

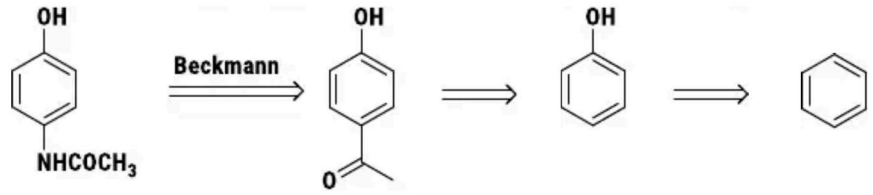


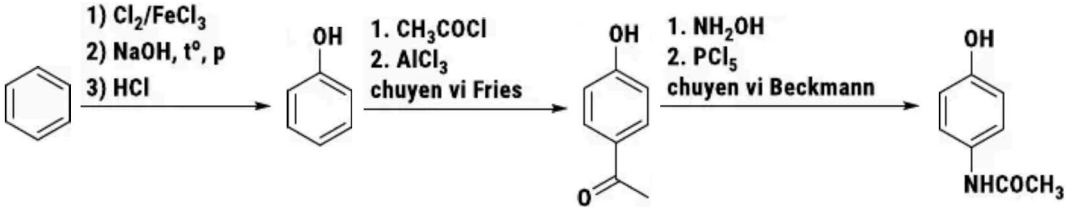




Nhận xét

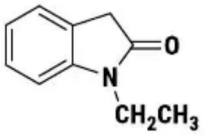
Đáp án không chuẩn ở hai điểm: **không** thể điều chế phenol theo phương pháp cumene do propene cần phải điều chế từ methane (theo đề bài), từ đó dẫn đến tăng số bước. Mặt khác không thể thế nitro vào phenol do phenol sẽ bị oxid hóa thành quinone dưới tác dụng của HNO_3 (dù cách làm này thường gặp trong các sách bài tập của Việt Nam). Thế nên tác giả đề nghị phương án thay thế như sau:



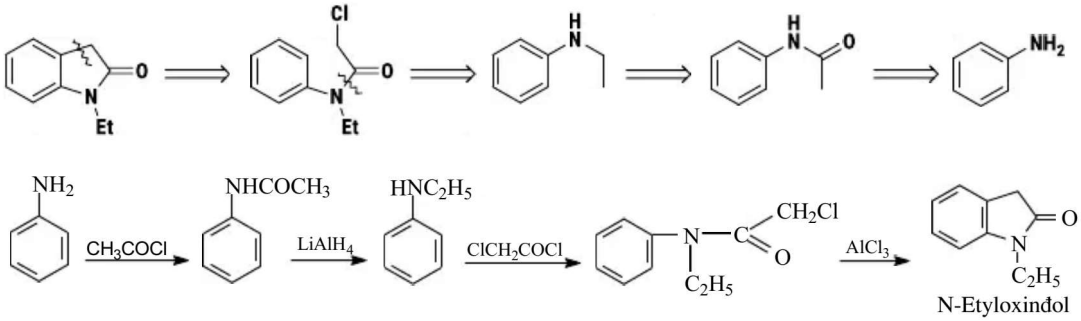


Chủ đề 31

Từ aniline, các chất hữu cơ (không quá 2 nguyên tử carbon trong phân tử) và vô cơ cần thiết; hãy viết các phản ứng điều chế 1-ethylindolin-2-one.



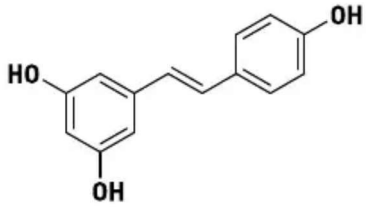
Hướng dẫn



N-Etyloxinđol

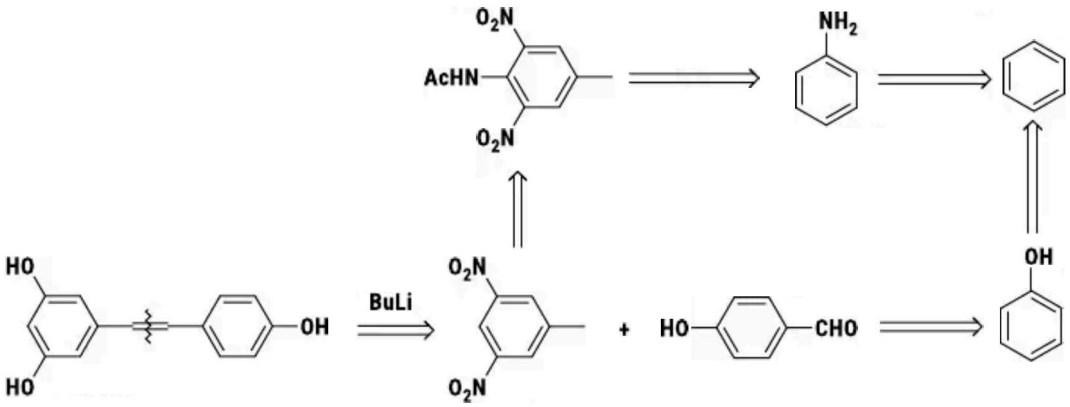
Chủ đề 32

Từ benzene và các chất (hữu cơ, vô cơ) cần thiết khác, hãy viết sơ đồ các phản ứng tổng hợp resveratrol.

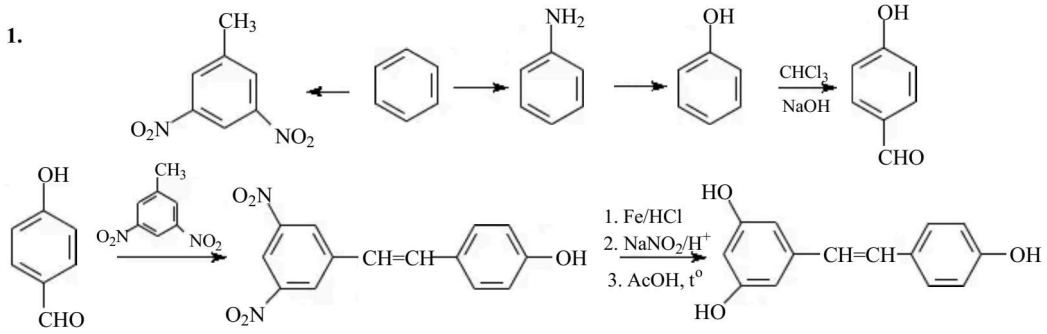


resveratrol

Hướng dẫn

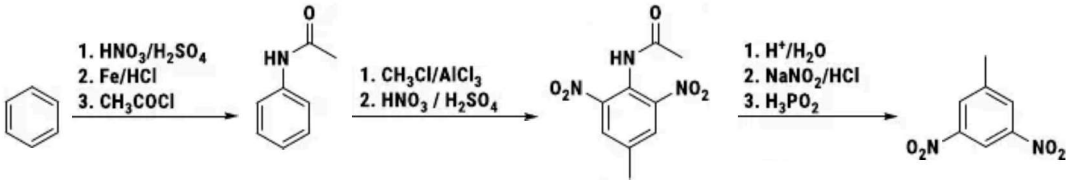


1.



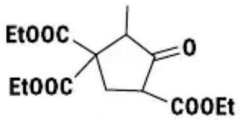
Nhận xét

Phản ứng Reimer – Tiemann đưa nhóm CHO vào phenol chủ yếu thu được sản phẩm ortho, nếu muốn có sản phẩm para cần sử dụng phản ứng Vilsmeyer. Quy trình tổng hợp 3,5-dinitrotoluene từ benzene như sau:



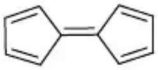
Chủ đề 33

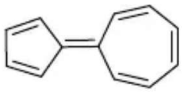
Cho các chất sau:

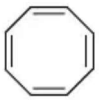


(F)

(G)

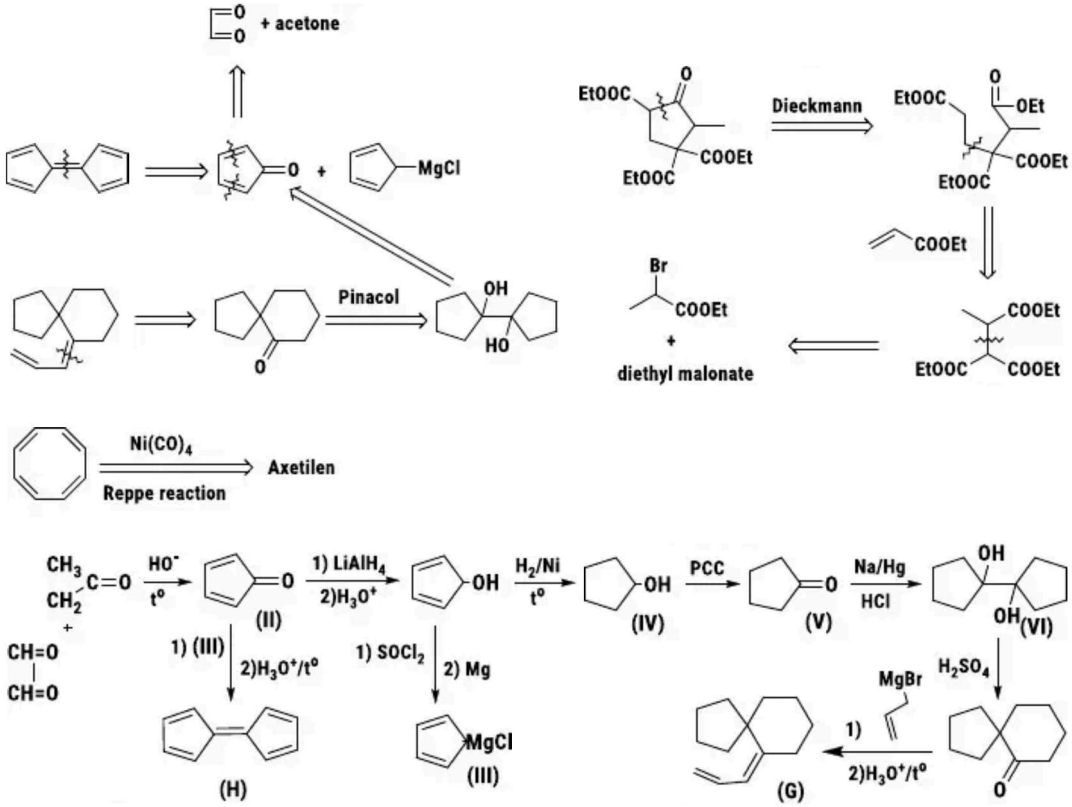

(H)


(I)


(J)

Từ các hợp chất chứa không quá 3C, hãy đề nghị các sơ đồ phản ứng tương đối đơn giản có ghi rõ tác nhân, điều kiện tiến hành để tổng hợp ra các chất nêu trên.

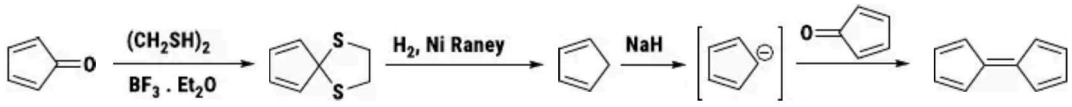
Hướng dẫn



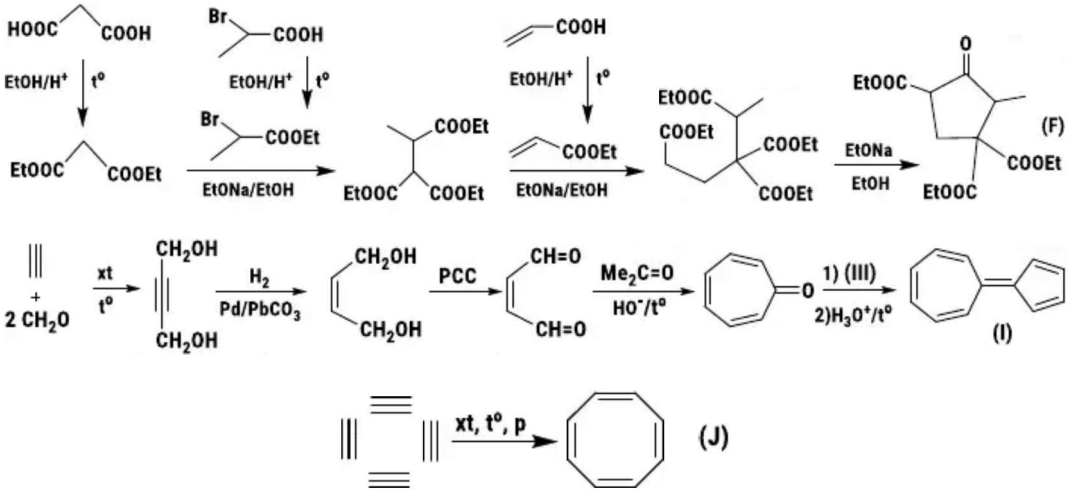
Nhận xét

Khả năng điều chế (III) bằng cách thế OH bởi Hal gần như không có, bởi vì nếu phản ứng đi qua S_N1 sẽ tạo ra carbocation phản thơm không bền, còn nếu đi qua S_N2 thì trạng thái chuyển tiếp cũng không ổn định (do C–OSOCl cũng mang điện tích dương, khiến cho hệ trở thành phản thơm). Phản ứng này mâu thuẫn với một câu hỏi tương tự trong đề thi HSGQG năm 2009 (Câu 7.2d). Mặt khác muốn khử C=C-C=O hoàn toàn theo hướng 1,2 thì ít dùng $LiAlH_4$ vì dễ xảy ra sự quá khử tạo thành alcohol no mà nên sử dụng $NaBH_4.CeCl_3$ (phản ứng Luche) (dù đã có một số báo cáo thực nghiệm cho thấy $LiAlH_4$ hoàn thành tốt nhiệm vụ trong một số trường hợp nhất định).

Có một phương án khác dễ chấp nhận hơn như sau:



Có ba cách khử nhóm carbonyl về CH_2. Thứ nhất là Clemensen, nhưng hydrogen mới sinh sẽ khử được C=C liên hợp. Thứ hai là Wolff – Kishner, nhưng hydrazine sẽ có thể cộng liên hợp vào C=C. Cuối cùng là khử bằng dithiane/BF_3/Et_2O. Phản ứng này áp dụng tốt với các hệ liên hợp, cũng như với các hợp chất có nhóm chức nhạy với kiềm (không khử được theo WK) và acid (không khử được theo Clemensen).



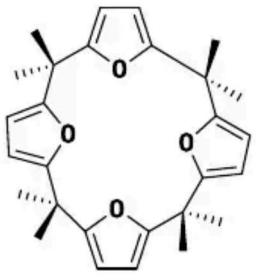
Chủ đề 34

1) Giả sử có đủ các hóa chất và điều kiện phản ứng cần thiết, hãy tổng hợp:

a) Hợp chất **X** từ diethyl malonate.

b) Hợp chất **Y** từ furan.

X:

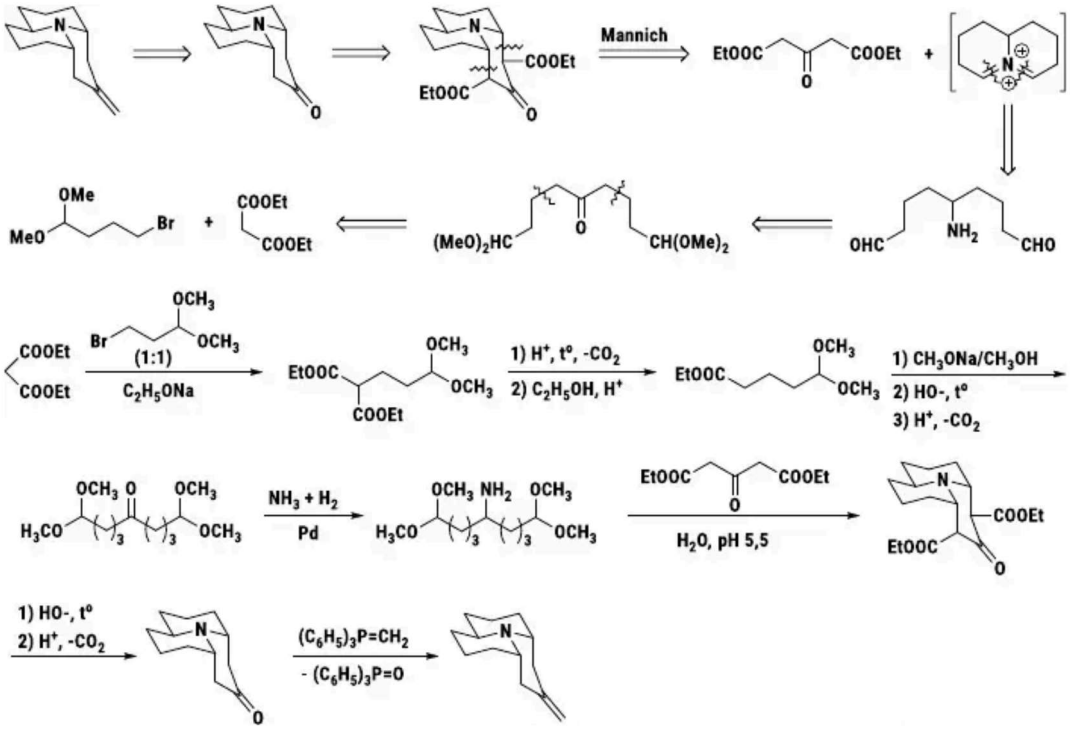
Y: 

2) Từ diethyl malonate và các hóa chất cần thiết khác, hãy trình bày một phương pháp thích hợp để điều chế methionine ($CH_3SCH_2CH_2CH(NH_2)COOH$).

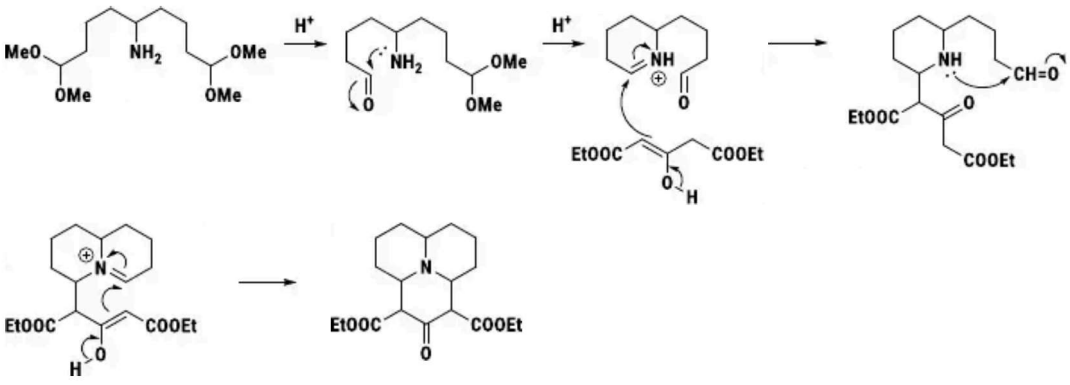
3) Từ glycine và alanine, hãy đề xuất một sơ đồ tổng hợp có định hướng dipeptide Ala-Gly với hiệu suất cao, giả thiết có đủ các hóa chất và điều kiện phản ứng cần thiết.

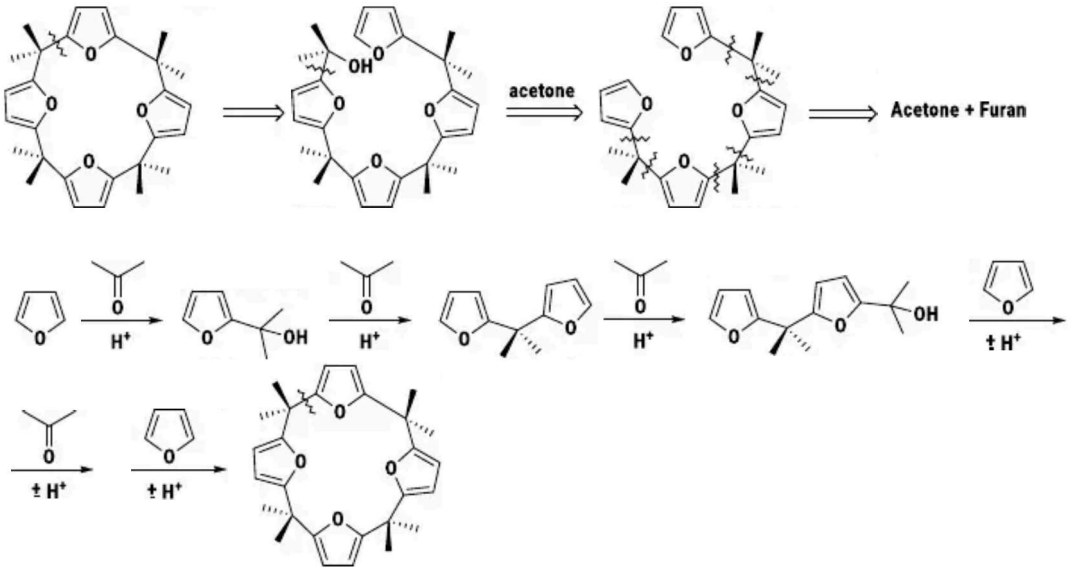
Hướng dẫn

1)

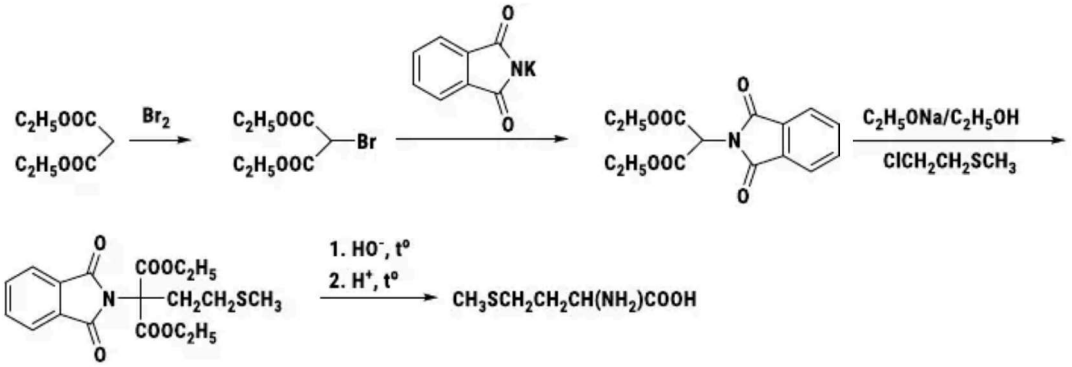


Ở giai đoạn ghép đôi mạch (bước 3) là sự ngưng tụ Claisen, lấy H bên cạnh nhóm COOEt rồi tấn công vào phân tử $(MeO)_2CH(CH_2)_3COOEt$ rồi decarboxyl hóa. Giai đoạn đóng 3 vòng dùng pH = 5,5 do nếu pH thấp quá nhóm NH_2 bị proton hóa mất khả năng phản ứng, pH cao quá thì aldehyde tự aldol hóa.



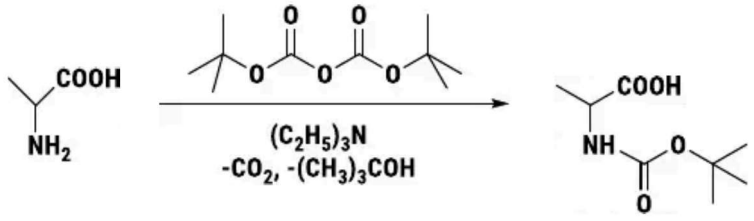


2) Cơ sở của bài này cũng là áp dụng phương pháp malonate, đáp án của Bộ hơi khác ở chỗ đưa nhóm amine vào dưới dạng phthalimide (Gabriel) vào trước thay vì đưa NH_3 vào ở giai đoạn sau cùng. Điều này khiến cho trật tự phản ứng có thay đổi, nhưng cuối cùng về bản chất vẫn vậy.

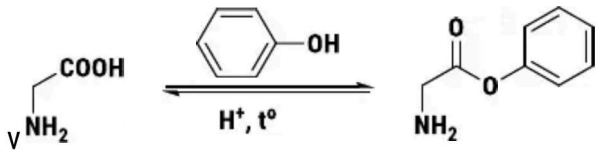


3) Cách phân tích tổng hợp peptide đã phân tích kĩ ở các bài trước.

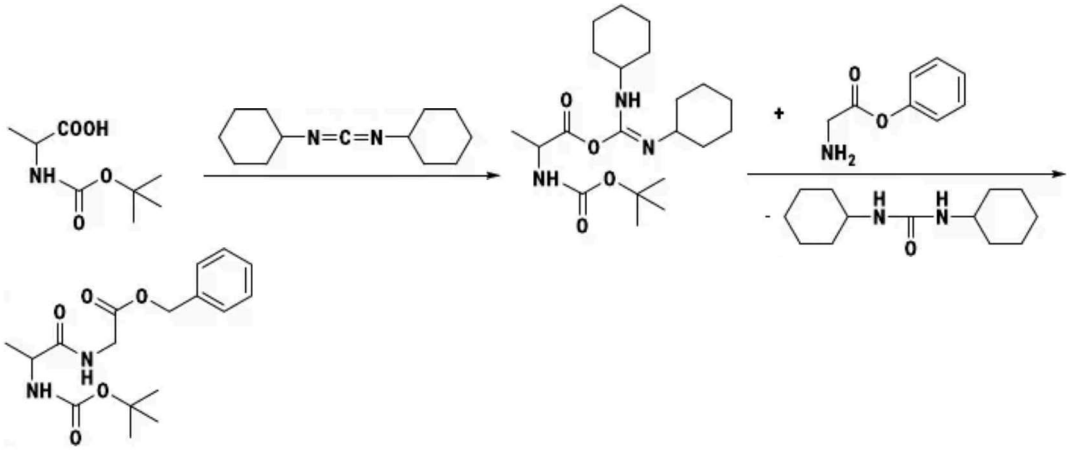
i) Bảo vệ nhóm NH_2 của alanine



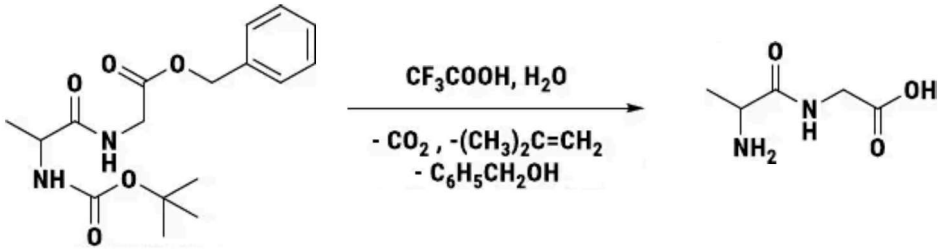
ii) Bảo vệ nhóm -COOH của glycine



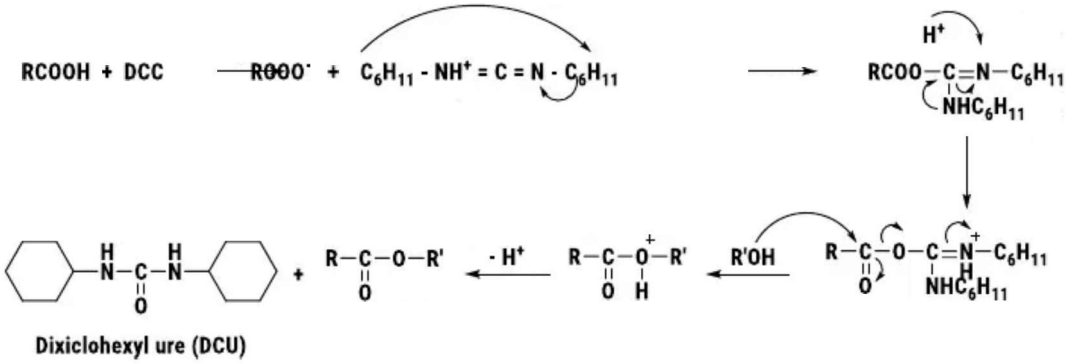
iii) Tạo liên kết peptide giữa các aminoacid đã được bảo vệ nhóm chức



iv) Loại các nhóm bảo vệ để thu được dipeptide Ala-Gly



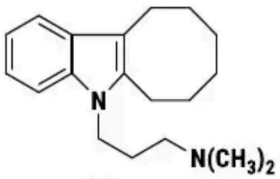
Phản ứng ghép mạch bằng DCC (Dicyclohexylcarbodiimide C_6H_{11}-N=C=N-C_6H_{11}) xảy ra theo cơ chế:



Phản ứng thường được dùng cho amide (thay R'OH bằng $R'NH_2$) cho hiệu quả rất cao. Nhưng nguyên mẫu của phản ứng này là áp dụng trên ester.

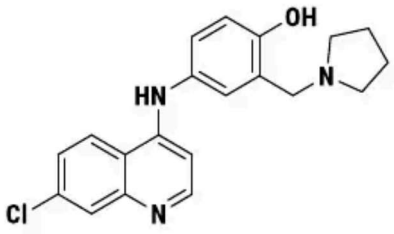
Chủ đề 35

1) Hãy viết sơ đồ tổng hợp thuốc chống suy nhược (**X**) đi từ benzene, cyclooctane, acrylic acid và dimethylamine (có đủ các tác nhân vô cơ, dung môi, xúc tác và điều kiện cần thiết).



(X)

2) Hãy viết sơ đồ tổng hợp thuốc chống sốt rét amopyroquine (**Y**) từ *p*-aminophenol, acrylic acid, *m*-chloroaniline, formic aldehyde và pyrolidine (có đủ tác nhân vô cơ, dung môi, xúc tác và điều kiện cần thiết).



(Y)

3) Để tổng hợp thuốc kháng virus HIV có tên là norvir, người ta sử dụng chất trung gian là 2,5-diamino-1,6-phenylhexan-3-ol (**Z**). Từ L-phenylalanine và các tác nhân cần thiết khác hãy viết sơ đồ tổng hợp (**Z**).

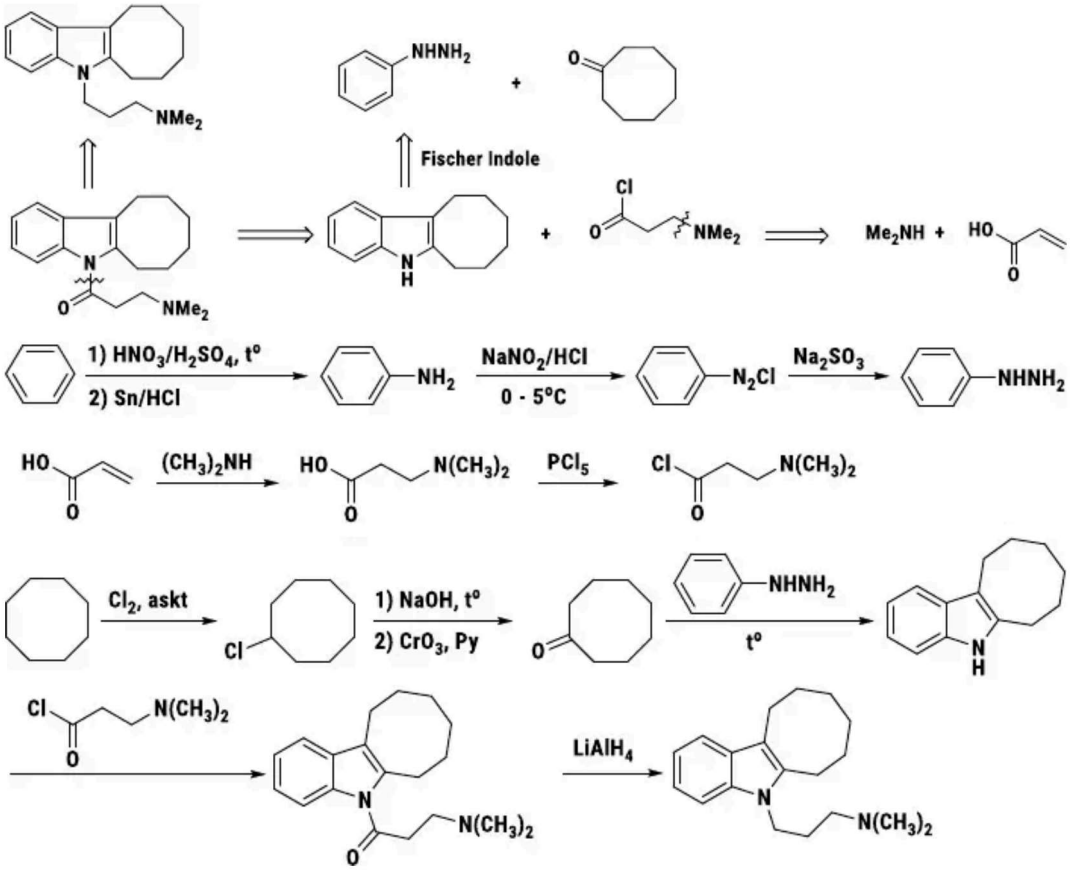
4) **M** là dẫn xuất của stilbene có công thức *p*-$MeOC_6H_4CH{=}CHC_6H_4$-OMe-*p*. Cho **M** tác dụng với nước bromine thu được hợp chất **N** ($C_{10}H_{12}Br_6O_2$) không quang hoạt và không thể tách thành đối quang.

a) Xác định cấu hình của **M** và giải thích.

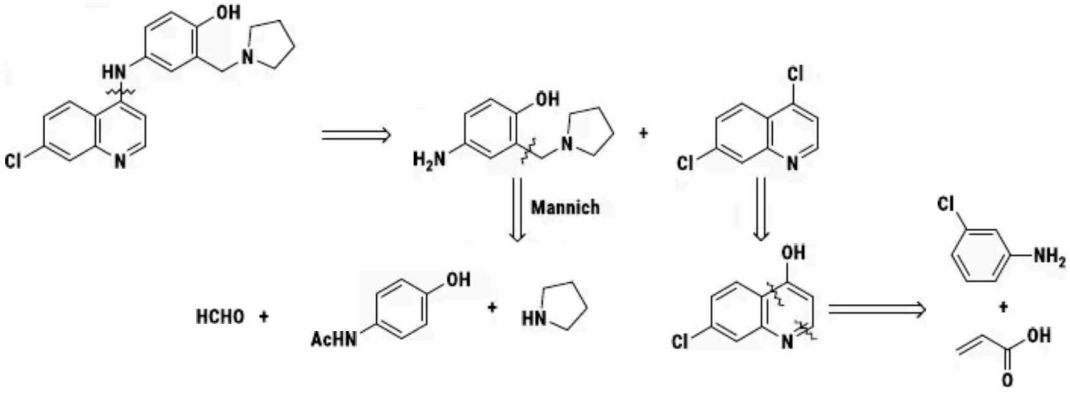
b) Từ phenol và các hợp chất hữu cơ mạch hở (có đủ tác nhân vô cơ, dung môi, xúc tác và điều kiện cần thiết), hãy viết sơ đồ tổng hợp **M**.

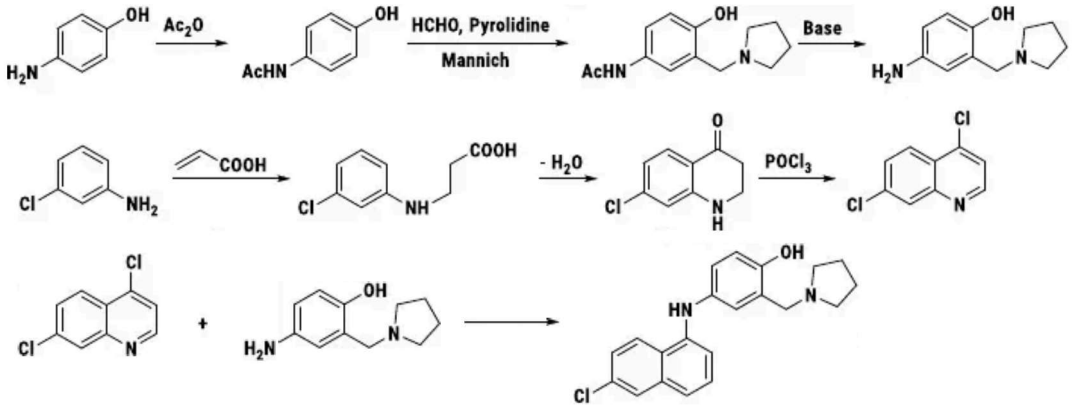
Hướng dẫn

1)

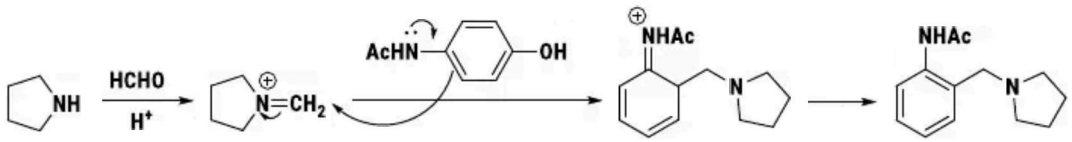

NHNH2
+
O
Fischer Indole
Cl
NMe2
Me2NH +
HO
1) HNO3/H2SO4, t°
2) Sn/HCl
NH2
NaNO2/HCl
0 - 5°C
N2Cl
Na2SO3
NHNH2
(CH3)2NH
N(CH3)2
PCl5
Cl2, askt
1) NaOH, t°
2) CrO3, Py
t°
LiAlH4

2)

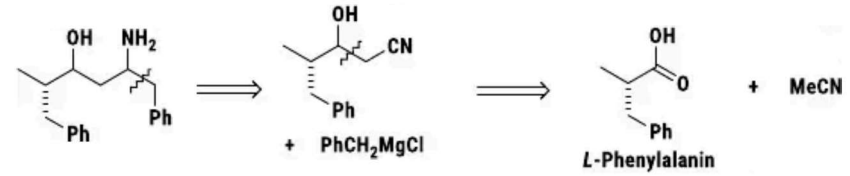

OH
HN
Cl
N
H2N
Mannich
HCHO +
AcHN
NH2
OH

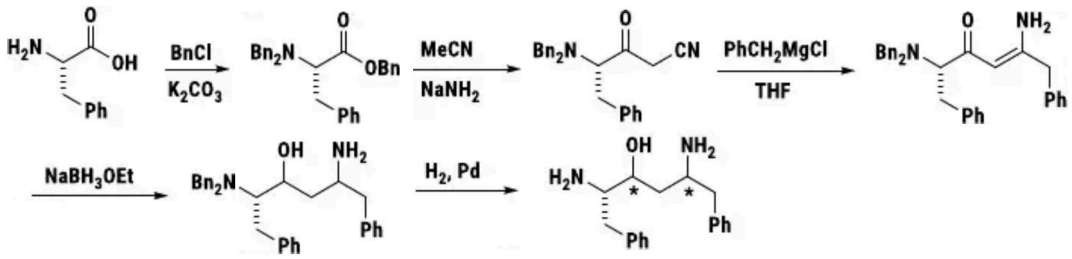


Cơ chế giai đoạn Mannich như sau:

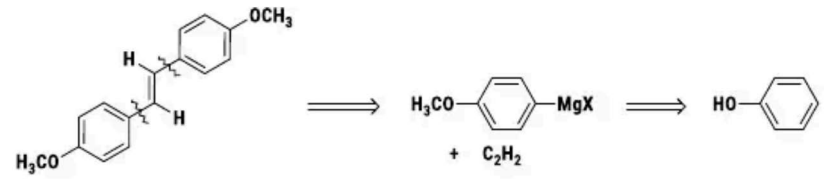


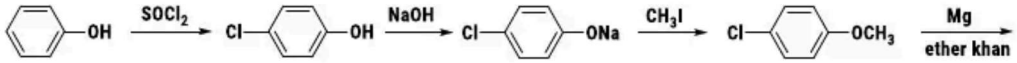
3)

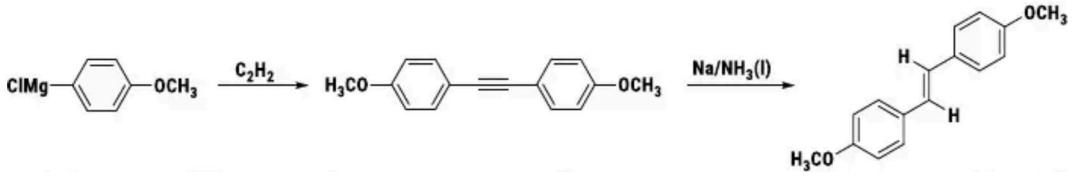




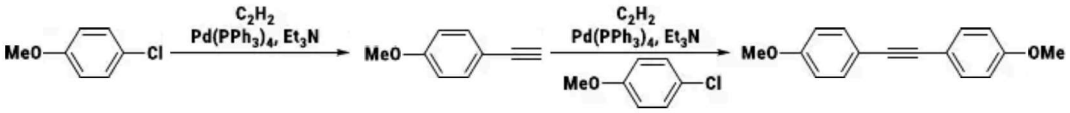
4)







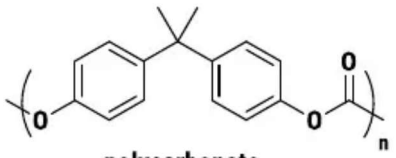
Đáp án có một giai đoạn rất khó giải thích là C_2H_2 ghép với cơ Mg để ra hệ thống hai vòng. Có một cách tốt hơn để giải quyết vấn đề này là sử dụng phản ứng Sonogashira như sau:



Tuy nhiên phản ứng ghép mạch Sonogashira là một phản ứng sử dụng cơ Pd nên không nằm trong chương trình cơ bản. Có thể giới thiệu cho học sinh nếu cần mở rộng kiến thức.

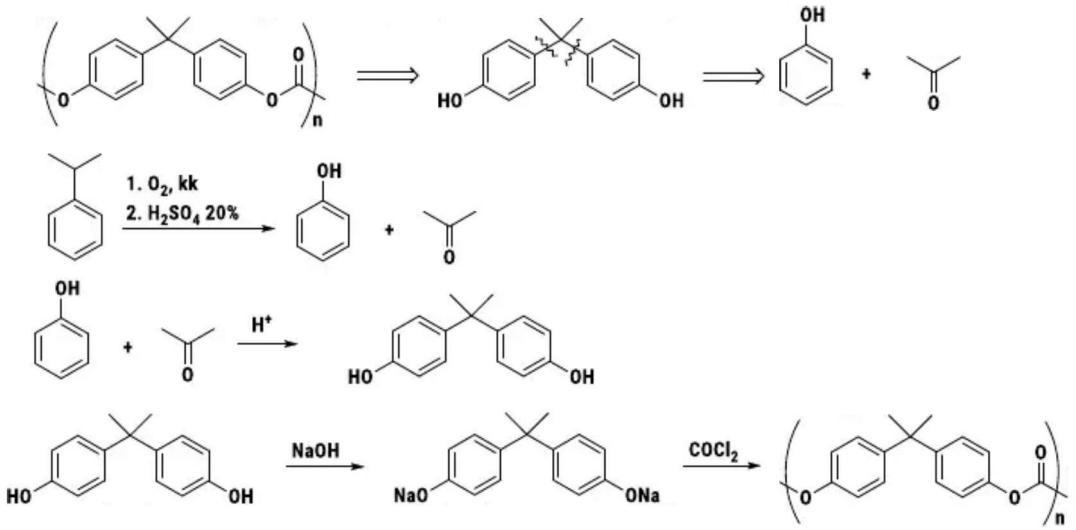
Chủ đề 36

Polycarbonate là loại nhựa trong suốt, bền và không giòn được sử dụng làm mũ bảo hiểm. Từ cumene và các chất vô cơ cần thiết, hãy viết phương trình tổng hợp polycarbonate có công thức ở dưới đây:



polycarbonate

Hướng dẫn



Chủ đề 37

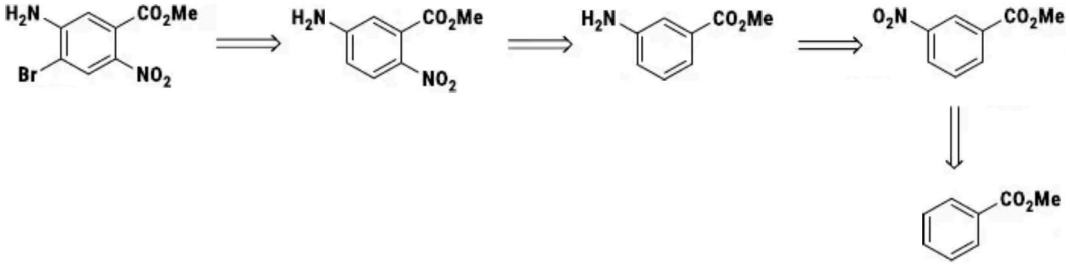
Aniline và các dẫn xuất là tiền chất quan trọng trong tổng hợp hóa dược và phẩm nhuộm.

a) Từ methyl benzoate, acetyl chloride, pyridine, dung môi và các chất hữu cơ cần thiết, hãy đề nghị sơ đồ thích hợp (có phân tích) để tổng hợp methyl 5-amino-4-bromo-2-nitrobenzoate.

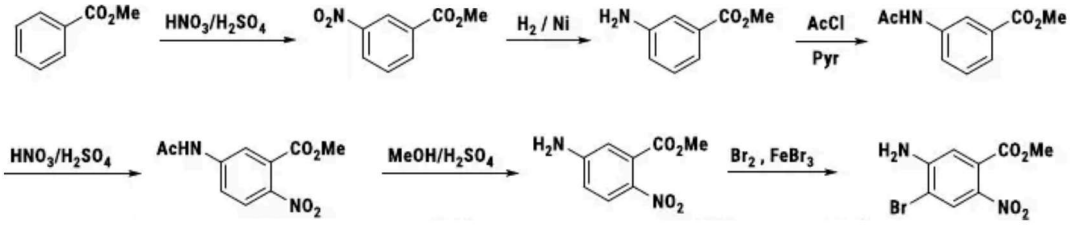
b) Từ anisol, dung môi và các chất vô cơ cần thiết, hãy đề nghị sơ đồ thích hợp (có phân tích) để tổng hợp 5-chloro-2-methoxy-1,3-diaminobenzene.

Hướng dẫn

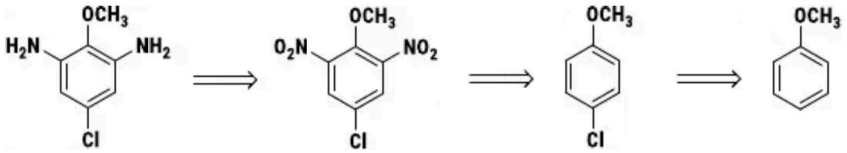
a) Phân tích tổng hợp ngược:



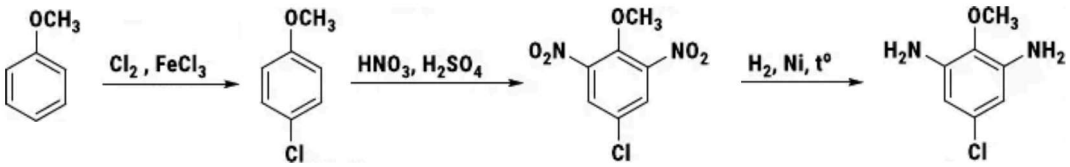
Sơ đồ tổng hợp:



b) Phân tích tổng hợp ngược:

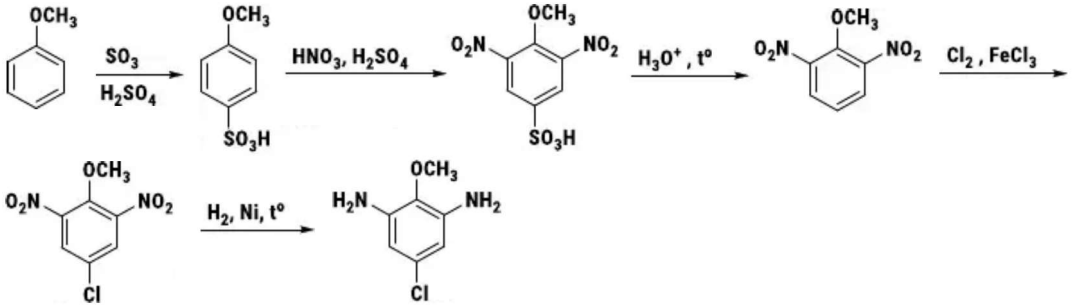


Sơ đồ tổng hợp 1:



Khó khăn của sơ đồ này là giai đoạn chlor hóa, ngoài sản phẩm *para* còn có sản phẩm *ortho*. Việc tách sản phẩm chính gặp nhiều khó khăn.

Sơ đồ tổng hợp 2:



Sơ đồ 2 giải quyết vấn đề tồn đọng của **sơ đồ 1**, giúp việc tổng hợp 5-chloro-2-methoxy-1,3-diaminobenzene có tính chọn lọc cao.

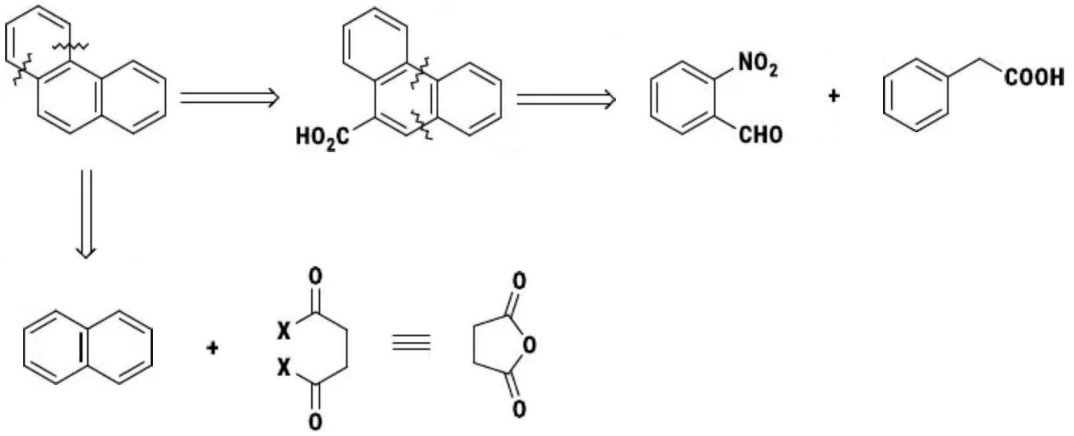
Chủ đề 38

Đề xuất cách tổng hợp phenanthrene từ

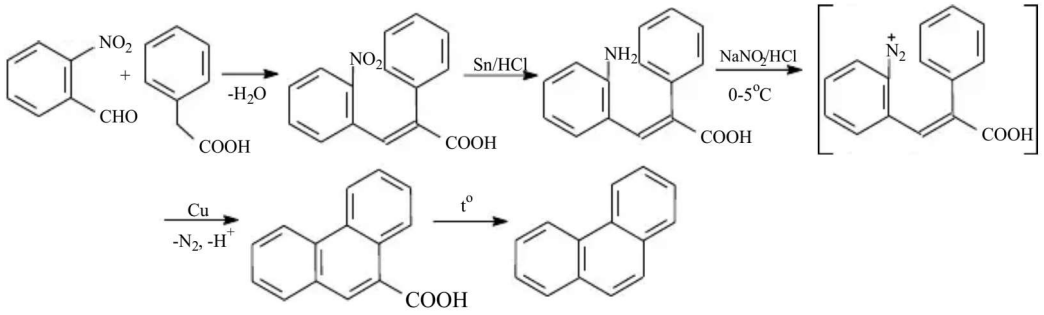
a) *o*-nitrobenzaldehyde và phenylacetic acid.
b) naphthalene và succinic anhydride.

Hướng dẫn

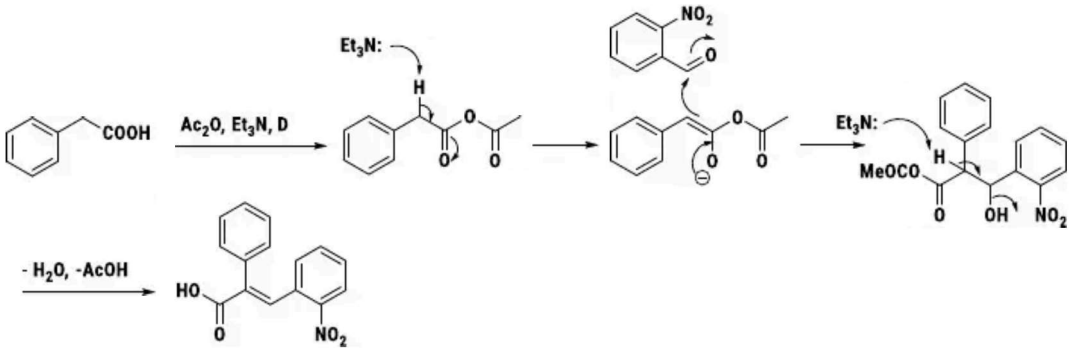
Có thể tổng hợp phenanthrene bằng cách xây dựng vòng giữa (phương án a) hoặc vòng ngoài cùng (phương án b). Cả hai phương án đề có thể phân tích tổng hợp ngược như sau:



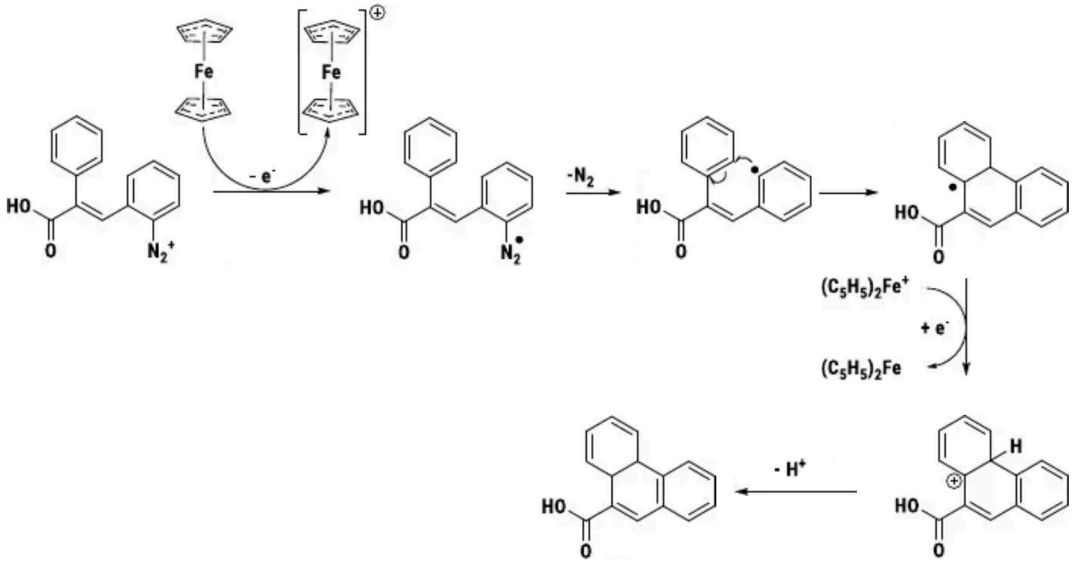
Dưới đây là sơ đồ triển khai phương án a:



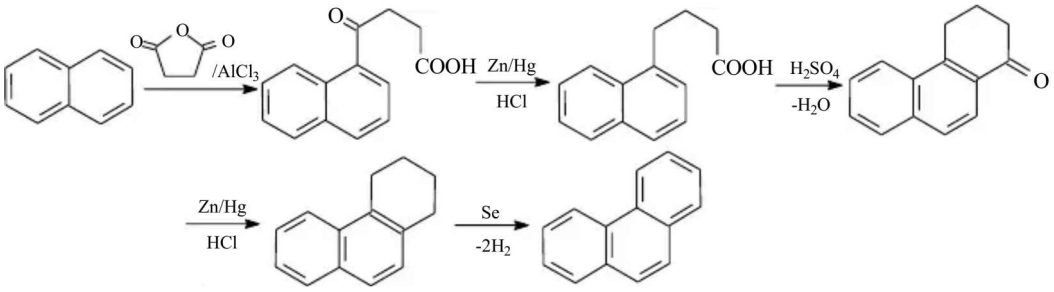
Có hai vấn đề cần làm rõ ở phương án này, trong đó bước đầu tiên không nêu rõ điều kiện. Thực ra đó là phản ứng Perkin, xảy ra trong sự có mặt của acetic anhydride và triethylamine. Cơ chế phản ứng như sau:



Ở giai đoạn đóng vòng muối diazonium tạo thành dẫn xuất phenathrene (phản ứng Pschorr) dưới ảnh hưởng của nhiệt độ và xúc tác Cu thì phản ứng thường xảy ra theo cơ chế gốc tự do. Tuy nhiên một nghiên cứu (JOC, **1995**, 60, 196) chỉ ra rằng phản ứng này không cho kết quả ổn định. Nghiên cứu trên cũng chỉ ra rằng thay Cu bằng ferrocene trong dung dịch nước sẽ tạo thành sản phẩm với hiệu suất 76%. Cơ chế phản ứng như sau, với vai trò của ferrocene là chất nhường electron (E^o = -0.4V)

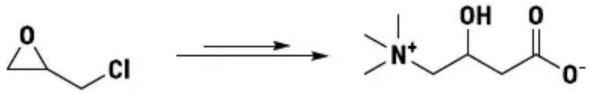


Phương án b là tổng hợp Haworth rất hay được dùng trong việc tổng hợp các vòng thơm ngưng tụ (xem lại các bài trước).


O
O
O
/AlCl3
O
COOH
Zn/Hg
HCl
COOH
H2SO4
-H2O
O
Zn/Hg
HCl
Se
-2H2

Chủ đề 39

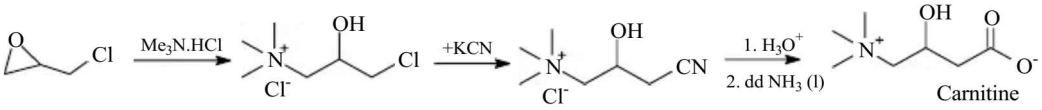
Từ epichlorohydrincùng với các chất hữu cơ không qua ba nguyên tử carbon hãy tổng hợp carnitine.



Hướng dẫn

Có thể dễ dàng nhận thấy carnitine được tiếp cận theo sơ đồ tổng hợp ngược sau đây:

Như vậy carnitine có thể được tổng hợp theo sơ đồ:



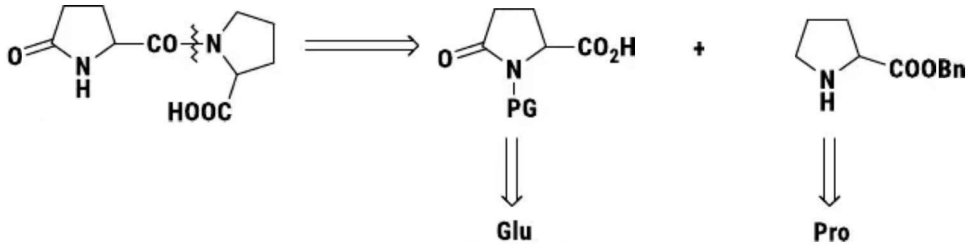
Tuy nhiên giai đoạn tổng hợp nitrile trung gian có vẻ chưa thực sự hợp lý, vì khả năng xảy ra chuyển vị Payne (thay đổi vị trí vòng epoxide, hay chuyên vị Payne) trong hệ epichlorohydrin luôn rất đáng kể. Có thể chỉnh lại sơ đồ tổng hợp như sau:

Chủ đề 40

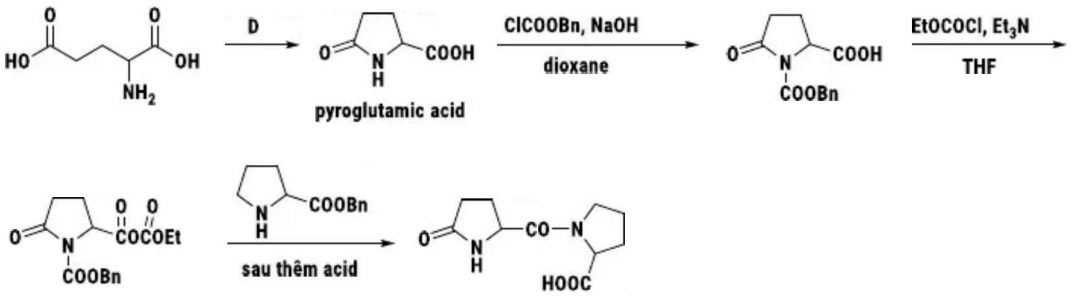
Dipeptide cấu tạo Glu-Pro ($C_{10}H_{14}N_2O_4$) không cho phản ứng Edman nhưng cho phản ứng với carboxipeptidase. Hãy tổng hợp dipeptide này từ các aminoacid tương ứng.

Hướng dẫn

Do không cho phản ứng Edman nhưng vẫn cho phản ứng với carboxypeptidase nên dipeptide lúc này đã không còn nhóm NH_2 tự do và còn nhóm COOH tự do. Như vậy cấu trúc của dipeptide và sơ đồ tổng hợp ngược của nó sẽ như sau (xem các bài trước để biết nguyên tắc chung trong tổng hợp peptide), với PG là viết tắt cho protecting group (nhóm bảo vệ).



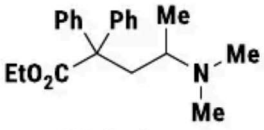
Dipeptide này có thể được tổng hợp dựa trên sơ đồ:



Có thể bỏ qua giai đoạn hoạt hóa peptide bằng ethyl chloroformate mà tiến hành ghép cặp trực tiếp với dẫn xuất proline bằng hệ DCC/DMAP hay EDCl, HOBt, DMAP để rút ngắn giai đoạn. Nếu không thì có thể chuyển dẫn xuất acid về acyl chloride ($SOCl_2$, PCl_3…) rồi tạo nối amide cũng cho cùng kết quả.

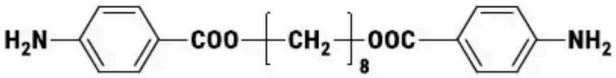
Chủ đề 41

1) Methadone là chất được dùng làm thuốc cai nghiện ma túy phổ biến hiện nay. Từ Me_2NH, $Ph_2CH\text{-}CN$, EtOH, $CH_2=CH\text{-}CH_3$ và các chất vô cơ cần thiết khác, viết sơ đồ tổng hợp methadone (bỏ qua yếu tố lập thể).



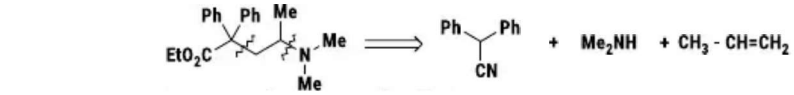
Methadone

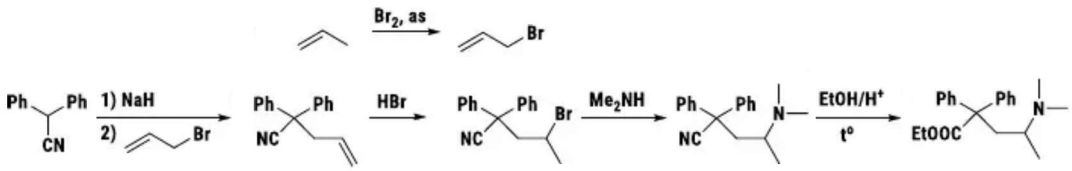
2) Viết sơ đồ tổng hợp chất sau từ acid p-aminobenzaldehyde, octamethylene dibromide và các chất cần thiết khác



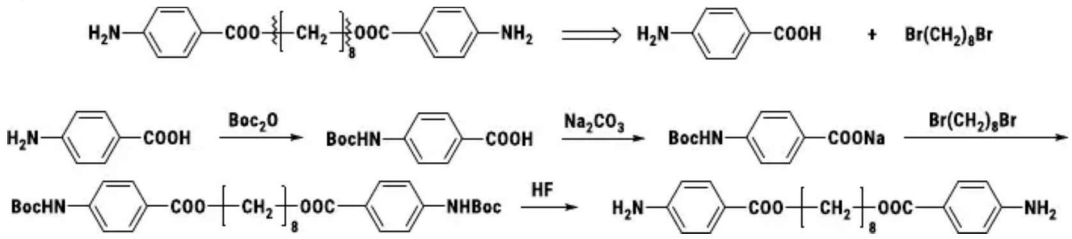
Hướng dẫn

1) Tổng hợp methadone



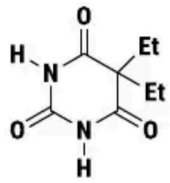


2)



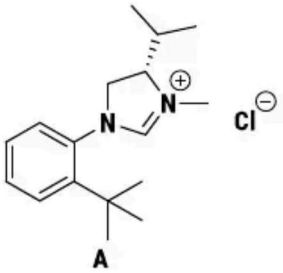
Chủ đề 42

1) Từ các chất hữu cơ chứa không quá 4 nguyên tử carbon, viết sơ đồ điều chế 5,5-diethylbarbituric acid (các chất vô cơ cần thiết và điều kiện phản ứng có sẵn).

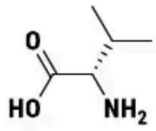


5,5-diethylbarbituric acid

2) Chất lỏng ion phân cực, có nhiệt độ sôi cao được dùng làm dung môi trong tổng hợp "xanh" các chất hữu cơ. Sau phản ứng thu hồi sản phẩm bằng cách chiết với các dung môi thông thường, xúc tác và chất lỏng ion được tái sử dụng nhiều lần. Từ (S)-valine (các hóa chất khác tùy ý), viết quy trình tổng hợp chất lỏng ion **A**.

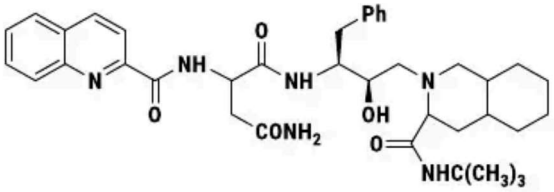


A

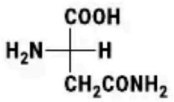


(*S*)-valine

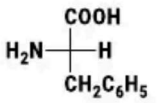
3) Saquinavir được sử dụng để sản xuất thuốc invirase kháng virus. Từ aniline, benzylamine, acetic aldehyde, ethyl acetate, phenylalanine, asparagine, t-butylamine, benzyl alcohol, ethylene glycol, $(Boc)_2O$, DCC, NBS, Me_2CuLi, thiết lập sơ đồ tổng hợp saquinavir (các chất vô cơ và điều kiện phản ứng có sẵn).



Saquinavir



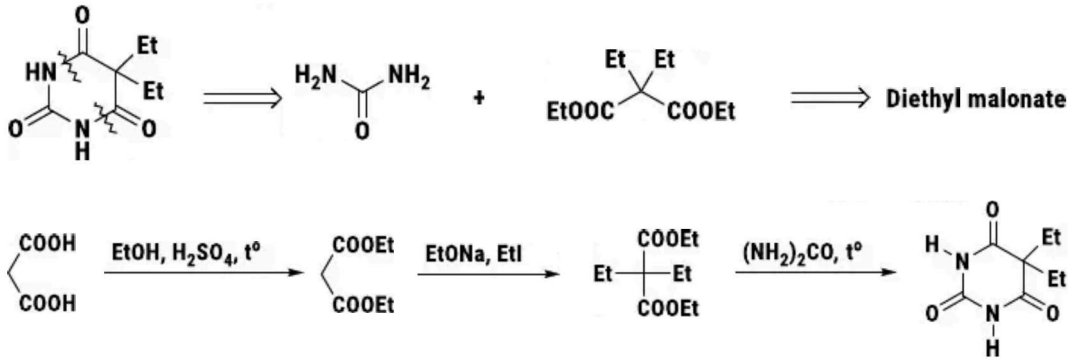
(*L*)-asparagin



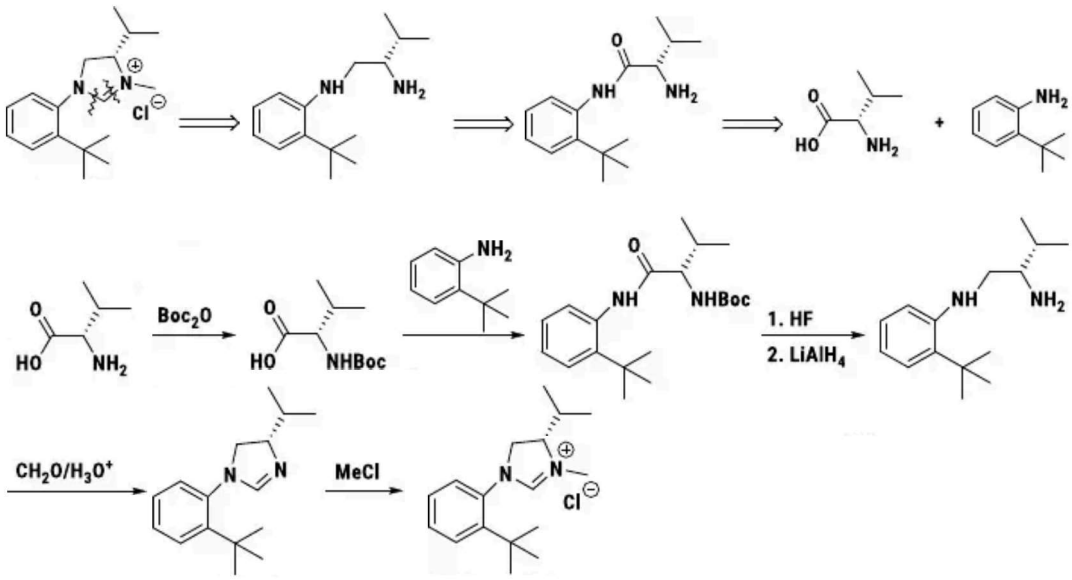
(*L*)-phenylalanin

Hướng dẫn

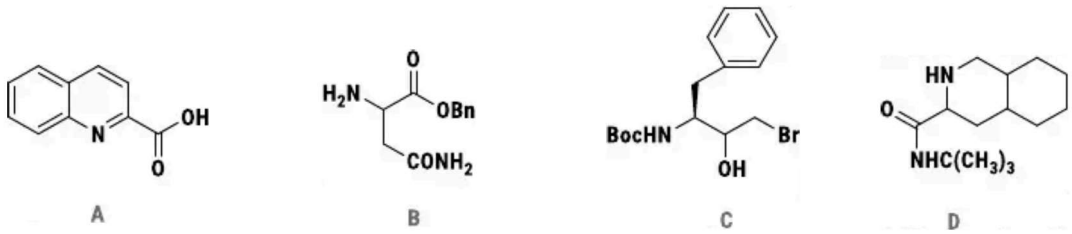
1)

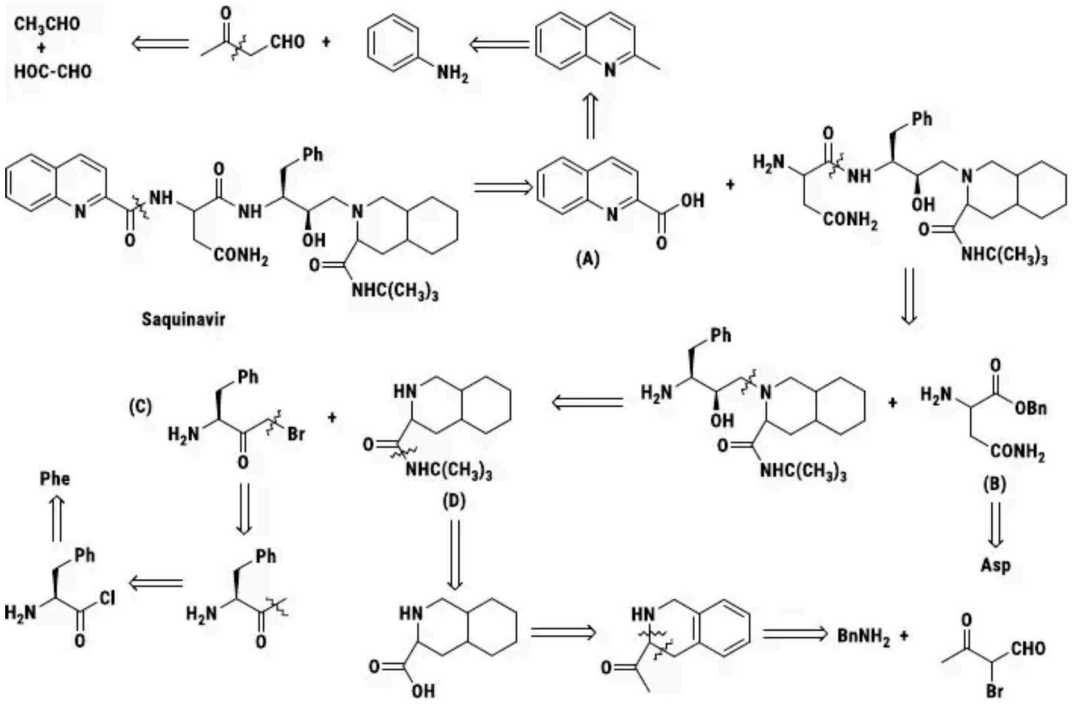


2)

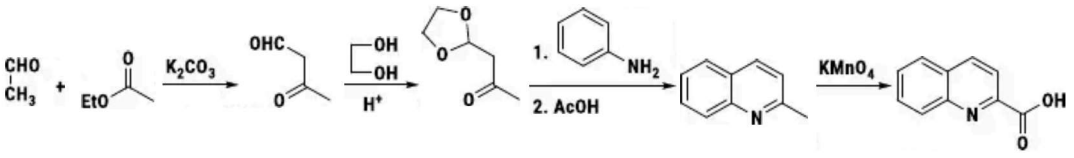


Các hợp phần cơ bản để xây dựng cấu trúc của saquinavir

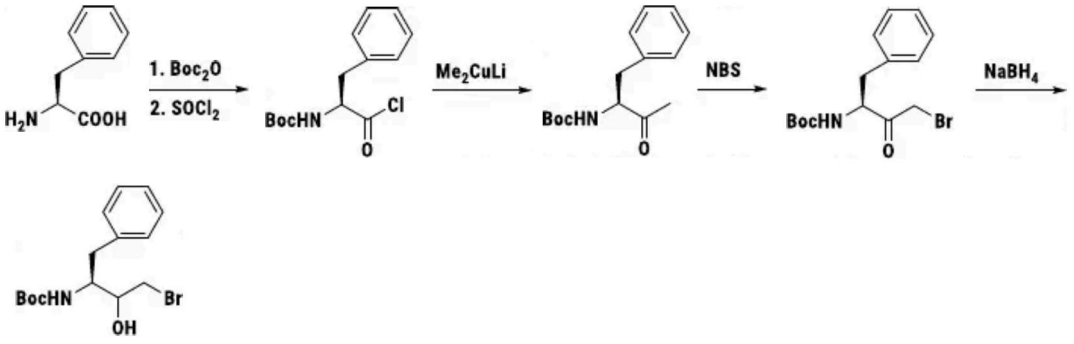




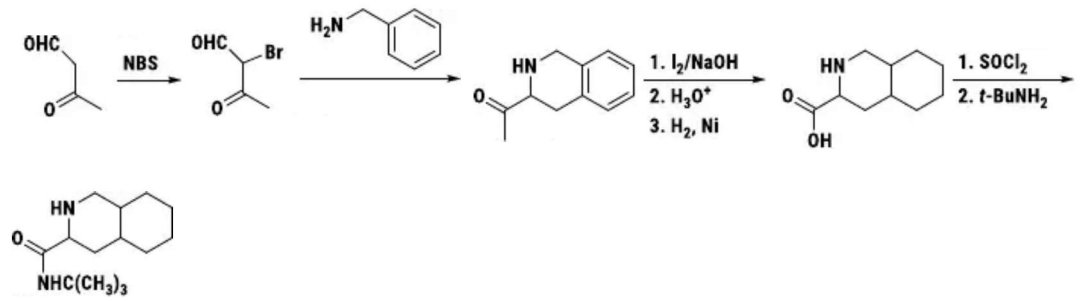
Tổng hợp hợp phần A:



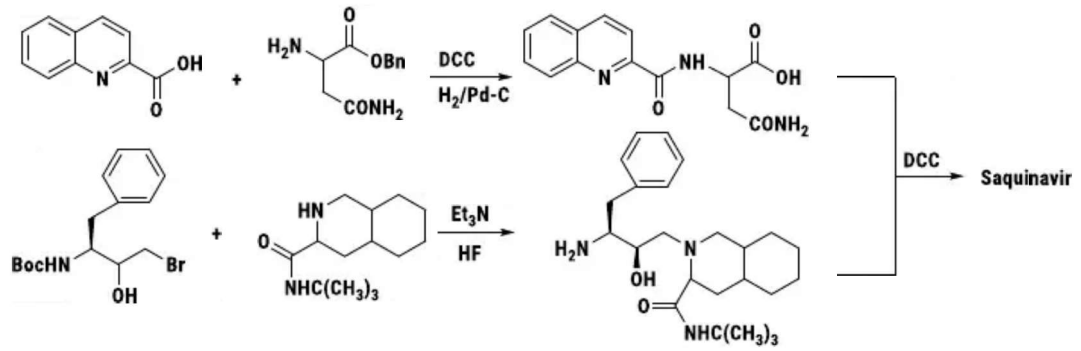
Tổng hợp hợp phần C:



Tổng hợp hợp phần D:

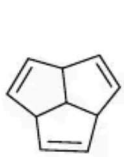


Tổng hợp saquinavir:



Chủ đề 43

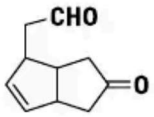
Cho các chất sau đây:



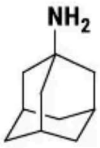
triquinacene

A1

adamantane



A2



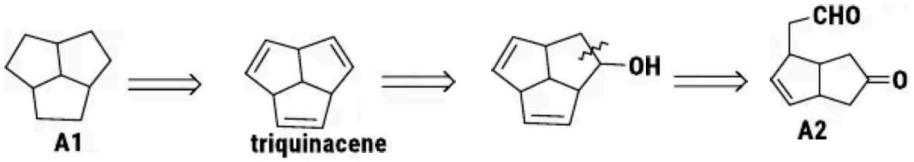
amantadine

1) Đề xuất sơ đồ tổng hợp triquinacene và **A1** từ **A2.**

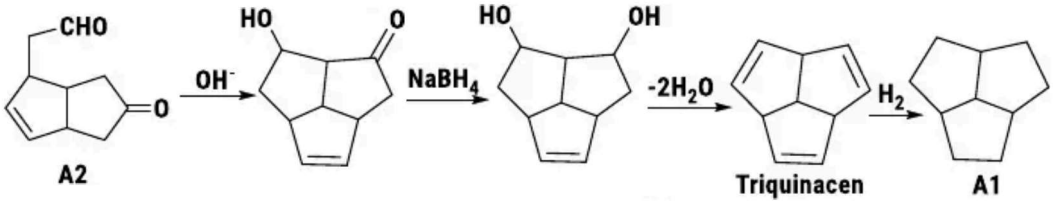
2) Đề xuất sơ đồ tổng hợp amantadine (thuốc kháng virut do ức chế kênh bơm proton) từ adamantane.

Hướng dẫn

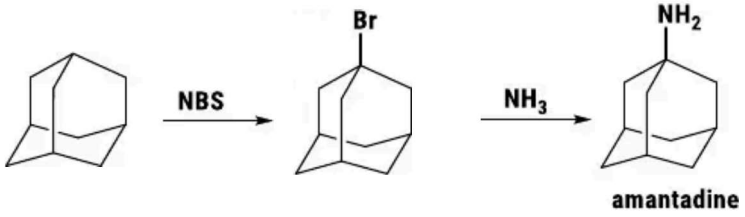
1) Không quá khó để nhận ra sự liên kết giữa triquinacene, **A1** và **A2**. Thế nên sơ đồ tổng hợp ngược của các chất tương ứng sẽ như sau:



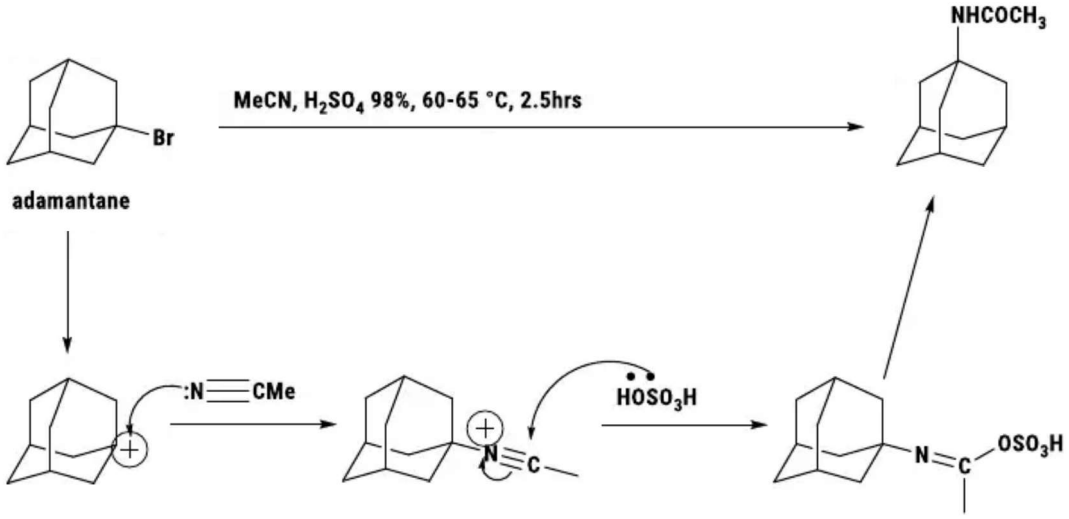
Từ đó có thể thấy được sơ đồ tổng hợp các chất tương ứng xuất phát từ A2:



2) Với amantadine thì quy trình tổng hợp đơn giản hơn rất nhiều, không nhất thiết phải dùng đến phân tích tổng hợp ngược.



Tuy nhiên tổng hợp amantadine như sơ đồ trên bộc lộ một hạn chế là sự thế ở giai đoạn cuối cùng bằng NH_3. Về mặt nguyên tắc phản ứng trên hoàn toàn có thể xảy ra theo cơ chế S_N, nhưng thực tế vô cùng khó. Chính vì vậy giai đoạn đưa nitrogen vào vòng adamantane trong thực tế được nhóm nghiên cứu của GS Phan Đình Châu (Đại Học Bách Khoa Hà Nội, Org. Process Rev. Dev, **2017**, 21, 1758) thực hiện thông qua phản ứng Ritter theo cơ chế sau:


NHCOCH3
MeCN, H2SO4 98%, 60-65 °C, 2.5hrs
Br
adamantane
:N≡CMe
HOSO3H
N≡C
N
C
OSO3H

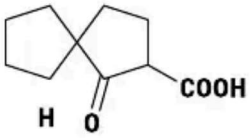
Chủ đề 44

1) Từ 2-methyl-1-(4-nitrobenzoyl)naphthalene, viết sơ đồ điều chế *p*-nitrobenzoic acid và 2-methyl-1-naphthylamine, biết trong tổng hợp cần dùng NH_2OH.

2) Từ p-nitrobenzoic acid, viết sơ đồ điều chế p-phenylendiamine.

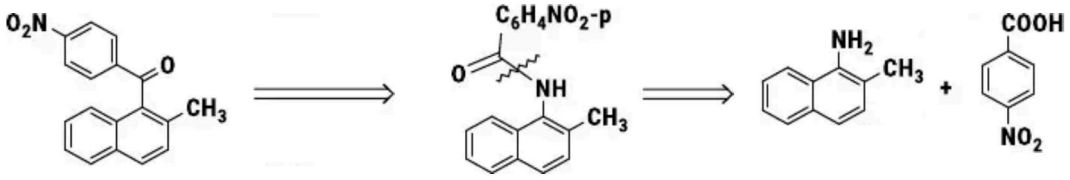
3) Vật liệu xốp polyurethane được sử dụng rộng rãi. Đề xuất sơ đồ tổng hợp polyurethane từ toluene và ethylene glycol. Biết rằng bước cuối cùng là phản ứng của ethylene glycol với toluene-2,4-diisocyanate (chứa nhóm chức NCO).

4) Đề xuất phương pháp điều chế **H** từ cyclopentanone và ethanol.

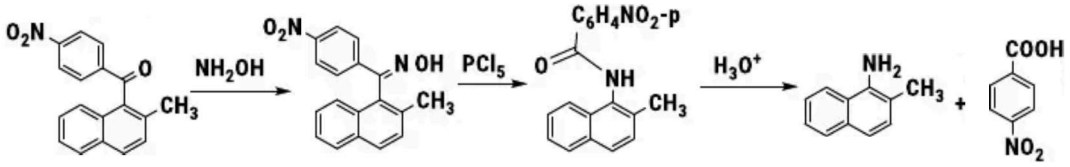


Hướng dẫn

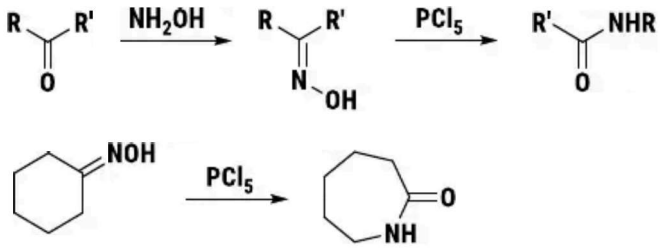
1) Có thể dễ dàng nhận thấy rằng sản phẩm của sơ đồ có thể được tạo thành từ phản ứng chuyển vị Beckmann:



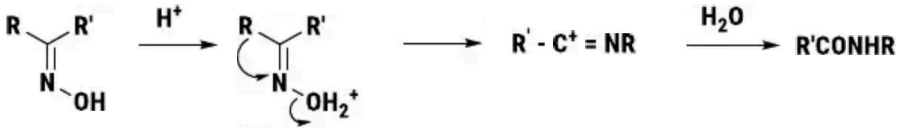
Từ đó dễ dàng có sơ đồ tổng hợp:



Phản ứng chuyển vị Beckmann được sử dụng rộng rãi trong công nghiệp (sản xuất caprolactam).



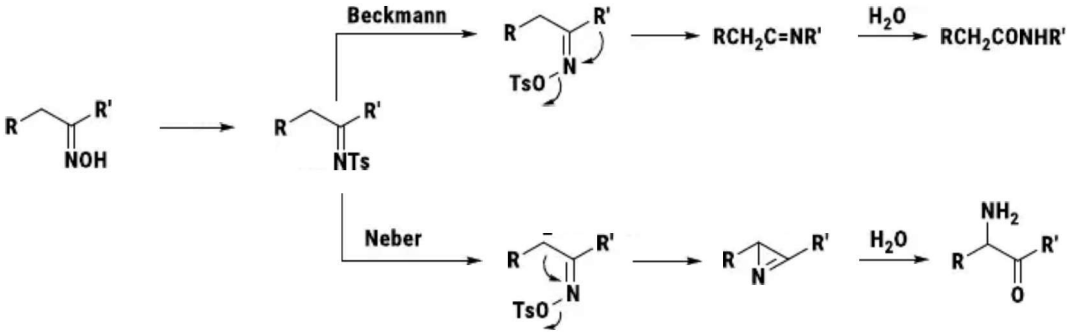
Xúc tác cho phản ứng này rất nhiều loại, có thể là H_2SO_4 đặc, P_2O_5, SO_3, $SOCl_2$, BF_3, PCl_5… Tất cả chúng đều có vai trò loại nhóm hydroxyl khỏi nitrogen theo cơ chế như sau:



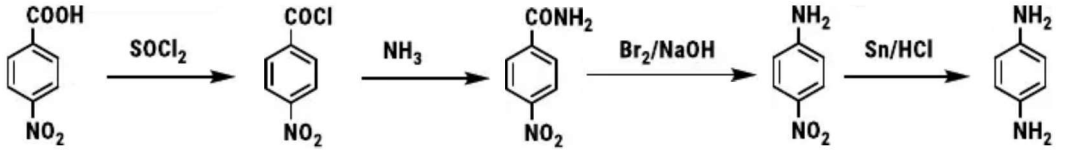
Nhóm chuyển vị trong phản ứng Beckmann luôn ở vị trí anti so với nhóm OH_2^+, vì thế phản ứng này có thể được sử dụng để xác định cấu hình *syn* hay *anti* của oxime.

Đối với aldehyde, phản ứng tương tự dẫn đến sự tạo thành nitrile.

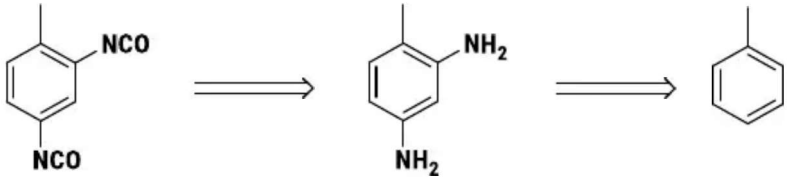
Trong một số trường hợp, sự tosyl hóa nhóm OH có thể dẫn đến chuyển vị do nhóm OTs đi ra dễ. Tuy nhiên trong trường hợp nếu tiến hành phản ứng trong môi trường kiềm và ketoxime có tồn tại H_α phản ứng sẽ xảy ra theo hướng chuyển vị Neber tạo α-aminoketone.



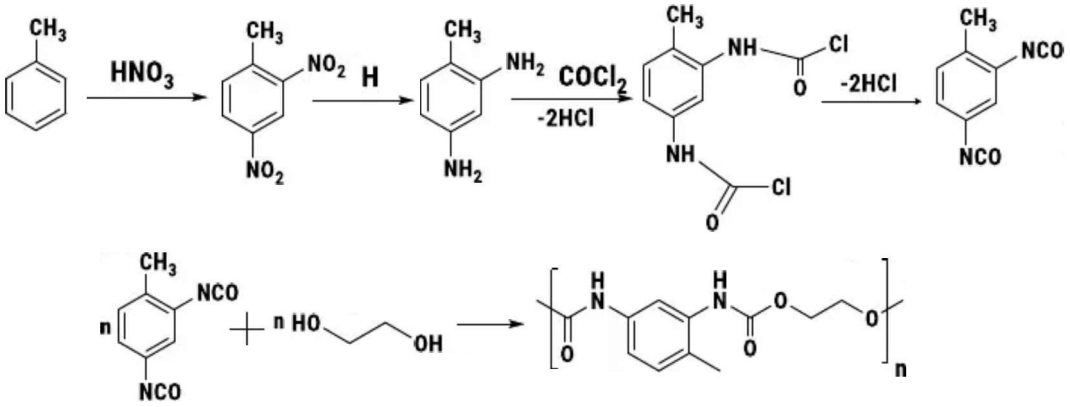
2) Có thể nhận thấy rằng sản phẩm phản ứng là kết quả của thoái phân Hofmann acid ban đầu.



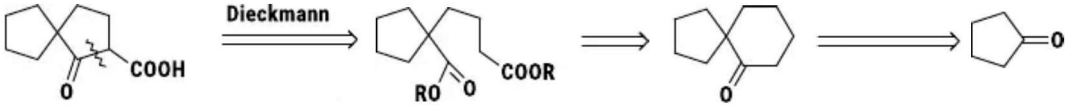
3) Do sự tổng hợp polymer cuối cùng được xác định là sự ngưng tụ giữa toluene-2,4-diisocyanate và ethylene glycol, thế nên điều quan trọng là tổng hợp dẫn xuất này từ toluene. Sơ đồ tổng hợp ngược có thể được phân tích như sau:



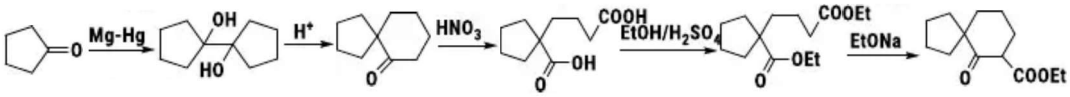
Như vậy quá trình tổng hợp polymer có thể được tiến hành dựa theo sơ đồ dưới:



4) Có thể tổng hợp bộ khung spiro[4.4]nonane từ dẫn xuất spiro[5.4.0]decane. Như vậy quy trình tổng hợp ngược khả thi sẽ như sau:

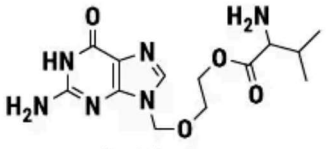


Từ đó có thể tổng hợp được chất yêu cầu theo sơ đồ:

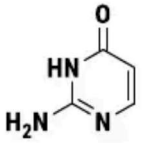


Chủ đề 45

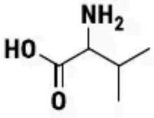
Acyclovir là thuốc khánh virus Herpes. Tiền thuốc của acyclovir là valacyclovir. Hoàn thành sơ đồ tổng hợp valaciclovir từ các chất cho dưới đây:



valaciclovir



isocytosine

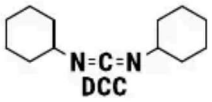


valine

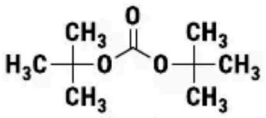
HCOOH

CH_2Br_2

$HOCH_2CH_2OH$



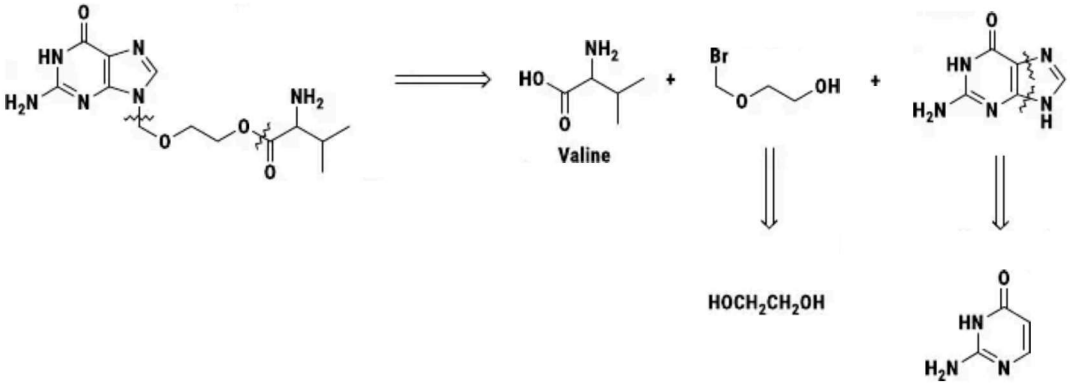
DCC



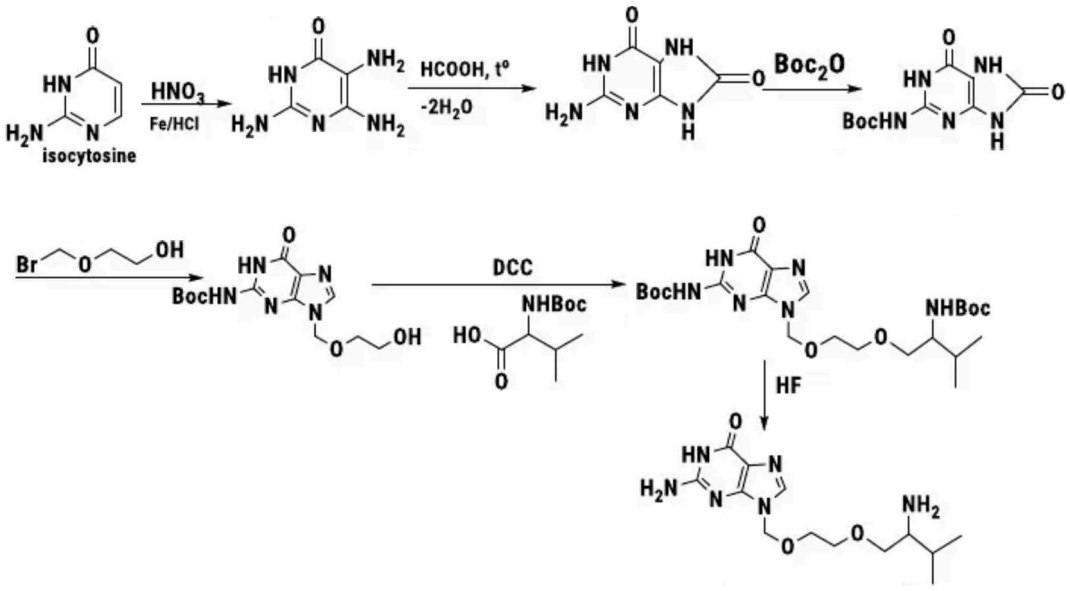
$(Boc)_2O$

Hướng dẫn

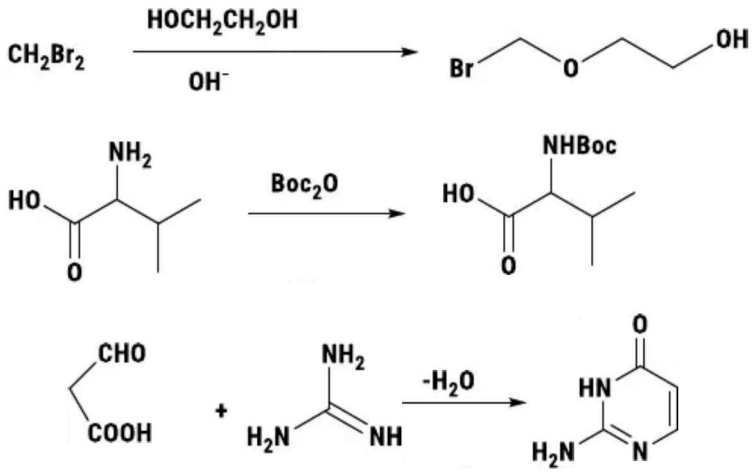
Tương tự bài trước, valacyclovir có thể được phân tích thành các mảnh nhỏ hơn vốn có thể được tổng hợp từ các nguyên liệu đầu cho trước.



Sơ đồ tổng hợp valacyclovir như sau:

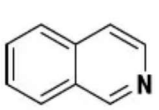


Các dẫn xuất cần thiết có thể được tổng hợp dễ dàng từ các hóa chất cho trong bài:

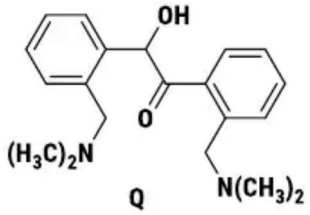


Chủ đề 46

Từ isoquinoline, methyl iodide, viết sơ đồ điều chế chất **Q**. Biết rằng các chất vô cơ và điều kiện thực hiện phản ứng có đủ.



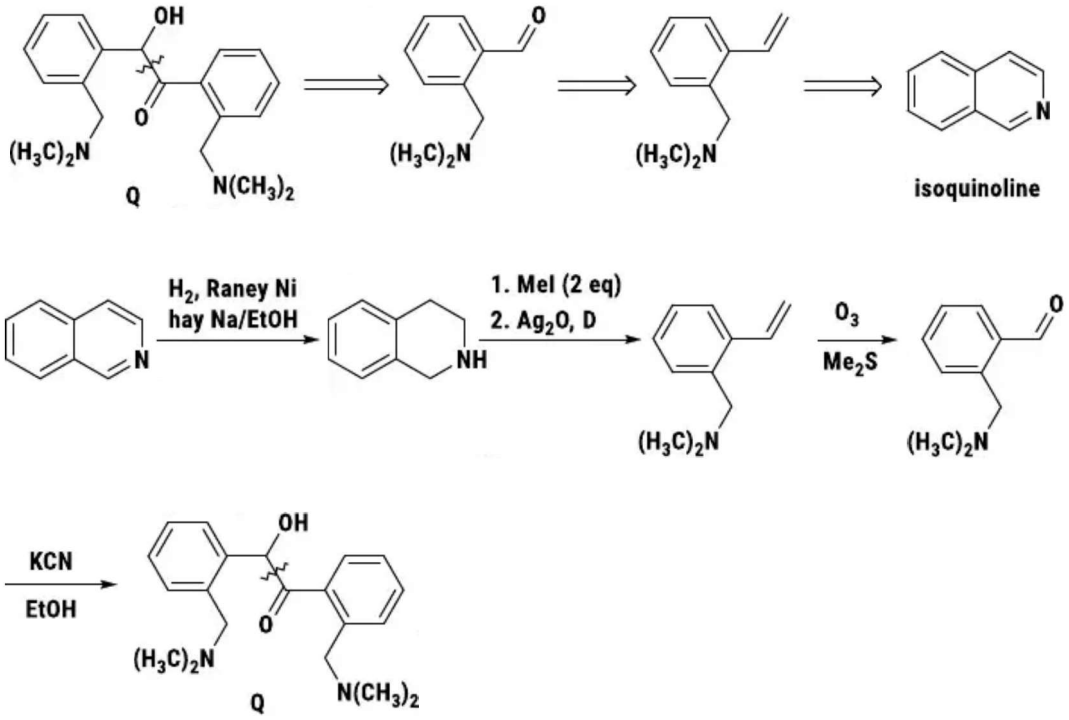
isoquinolin



Q

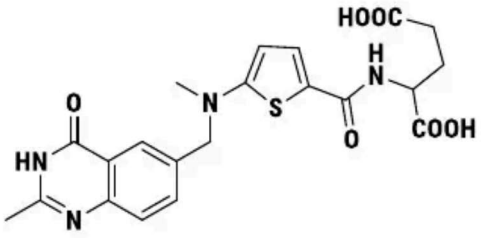
Hướng dẫn

Có thể thấy **Q** là sản phẩm ngưng tụ benzoin từ hai phân tử **X**, vốn có thể dễ dàng nhận được từ isoquinoline bằng sự tách loại Hoffmann.

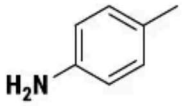


Chủ đề 47

Raltitrexed là hoạt chất để bào chế thuốc kháng ung thư.

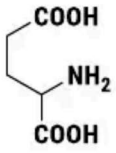


Raltitrexed



p-toludine

Thiophene



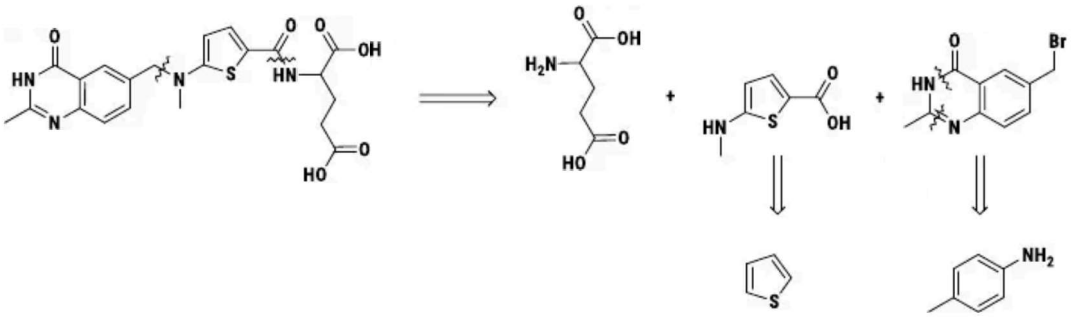
Glutamic acid

Viết sơ đồ tổng hợp Raltitrexed từ các chất p-toluidine, thiophene, Ac_2O, AcOH, MeI, DMF, DCC, NBS, glutamic acid.

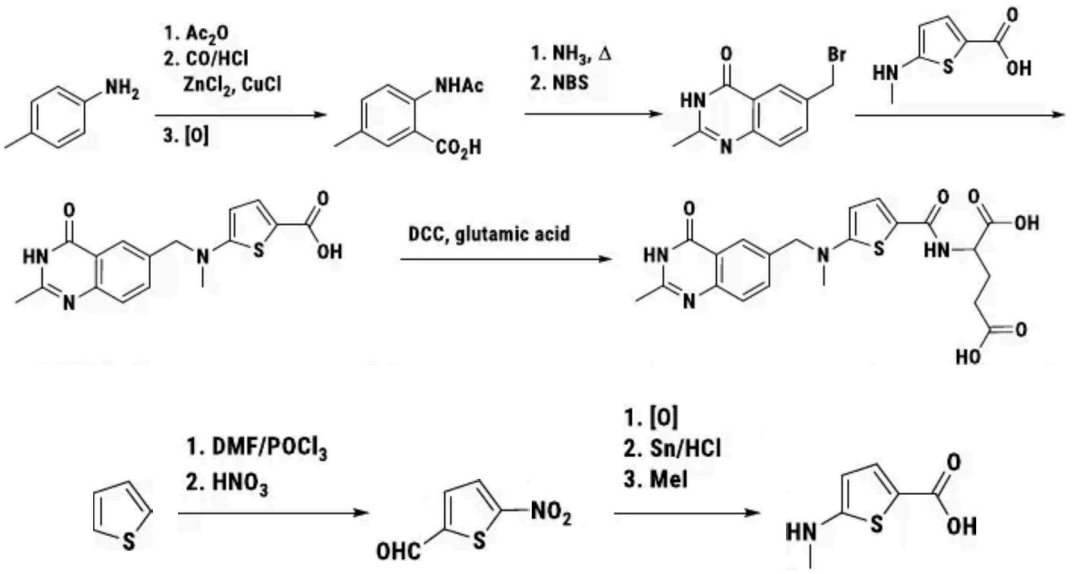
Cho biết, các chất vô cơ và điều kiện phản ứng có đủ.

Hướng dẫn

Có thể dễ dàng phân tích Raltitrexed thành các hợp phần tương ứng

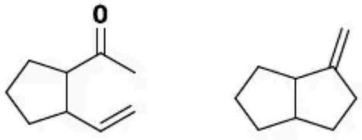


Từ đó có thể tổng hợp Raltitrexed theo sơ đồ sau:



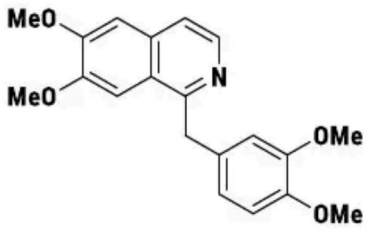
Chủ đề 48

1) Đề xuất sơ đồ tổng hợp **A2** từ **A1**:



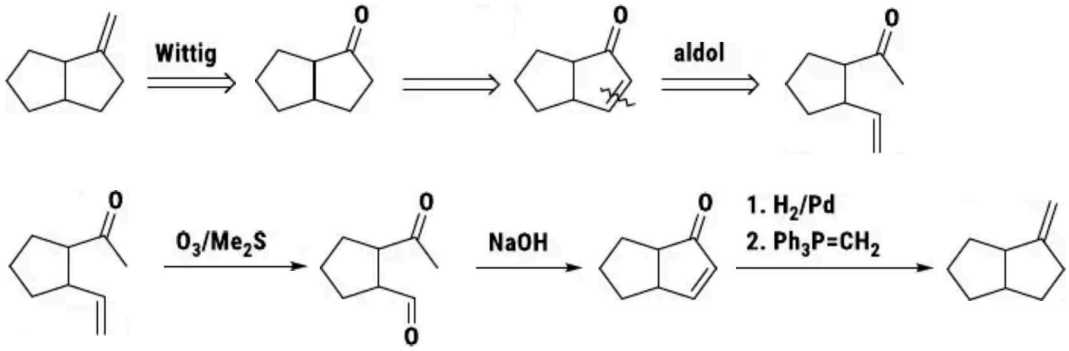
A_1 A_2

2) Papaverine (hình dưới) là hoạt chất dùng để bào chế thuốc chống co thắt. Đề xuất sơ đồ tổng hợp papaverine từ 1,2-dimethoxybenzene và các hợp chất hữu cơ chứa không quá 2 nguyên tử carbon.

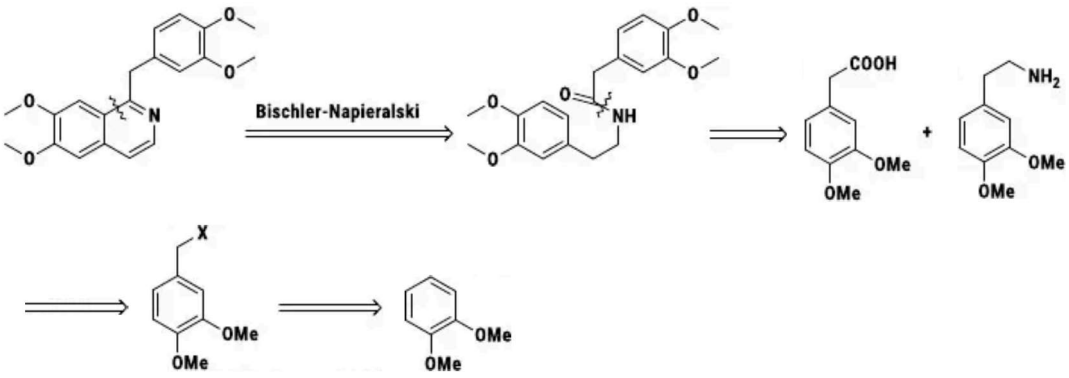


Hướng dẫn

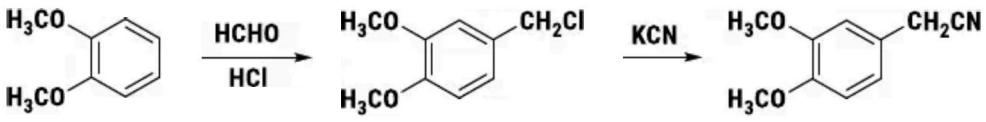
1) Có thể dễ dàng thấy rằng **A2** sinh ra bằng cách đóng vòng aldol nội phân tử **A1**. Như vậy sơ đồ tổng hợp sẽ là:

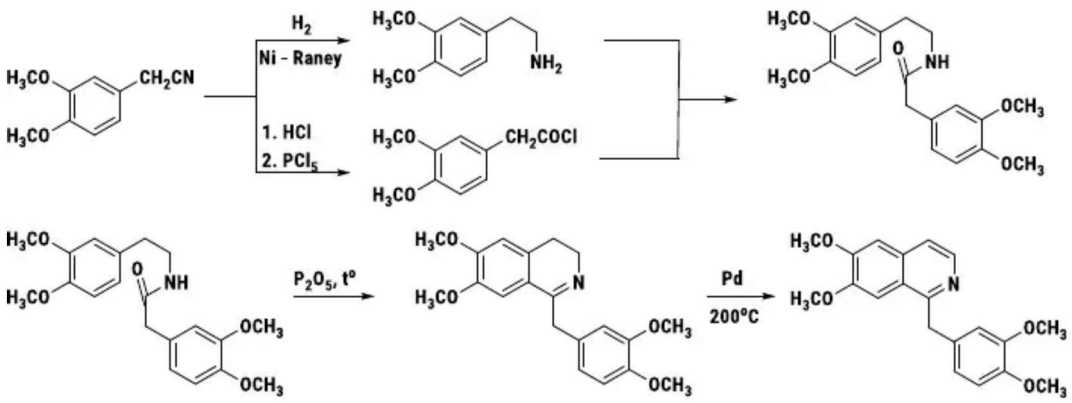


2) Một phương pháp quen thuộc để tổng hợp dị vòng isoquinoline là phản ứng Bischler – Napieralski từ tiền chất amide tương ứng. Từ đó dẫn tới việc papaverine có thể được tổng hợp từ một trung gian chung bắt nguồn từ 1,2-dimethoxybenzene.



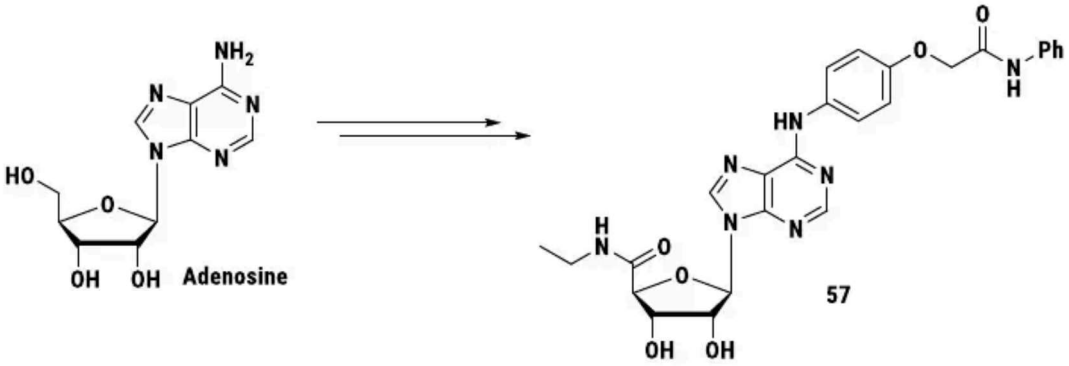
Đây chính là phương pháp mà hai nhà hóa học là Wilkinson và Bide đã sử dụng để tổng hợp thành công papaverine vào năm 1945.




H3CO
H3CO
CH2CN
H2
Ni - Raney
1. HCl
2. PCl5
NH2
CH2COCl
O
NH
OCH3
P2O5, t°
N
Pd
200°C

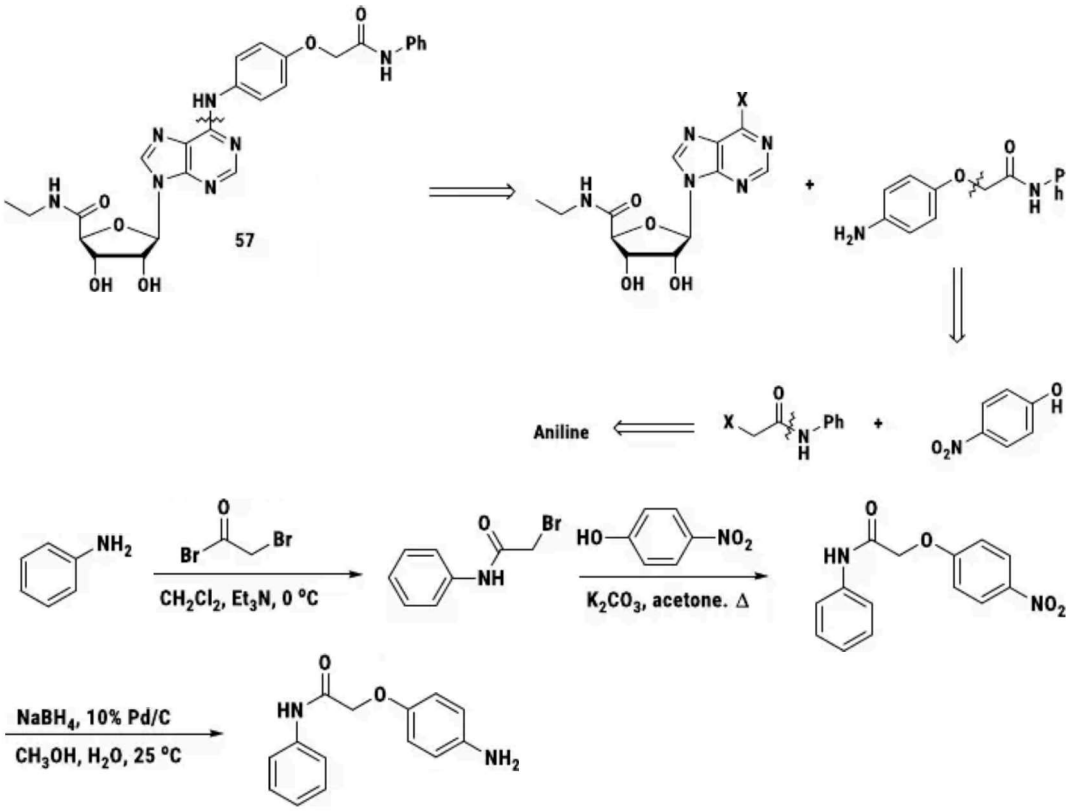
Chủ đề 49

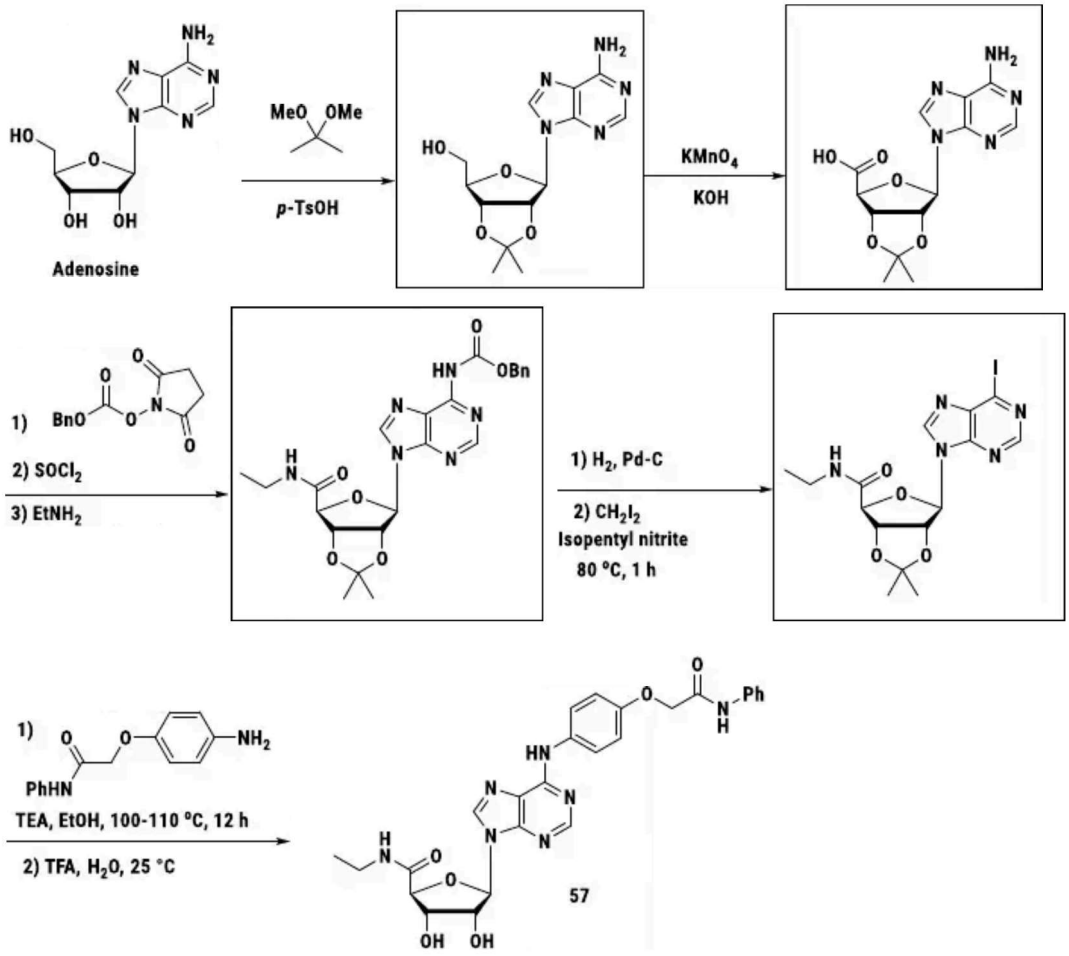
Hợp chất **57** đang được nghiên cứu thử nghiệm trong việc chữa trị hen suyễn. Hãy tổng hợp **57** đi từ adenosine, p-nitrophenol và aniline. Các tác nhân phản ứng khác và điều kiện phản ứng có đủ.



Hướng dẫn

Có thể dễ dàng nhận thấy chất **57** chỉ chủ yếu tổng hợp mạch nhánh amine đi từ hai chất đầu là p-nitrophenol và aniline, sau đó ghép cặp với adenosine.

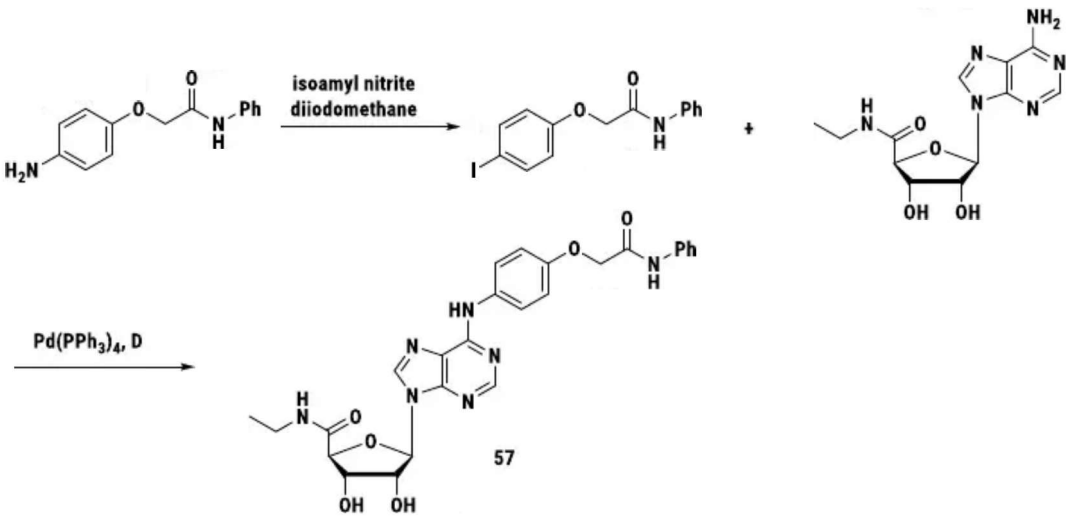




Trong đó giai đoạn tạo dẫn xuất iodide qua trung gian diazonium được gọi là diazonium hóa Knoevenagel xảy ra theo cơ chế:

Trung gian diazonium có thể chuyển hóa thành aryl iodide nếu dùng CH_2I_2, muốn chuyển thành dẫn xuất bromide hay chloride tương ứng thì bromoform hay chloroform cho kết quả tốt.

Có thể thay giai đoạn cuối bằng phản ứng Buchwald–Hartwig (PdL_n/amine, đun nóng, với L là phối tử chứa phosphor). Như vậy phương án dưới đây cũng là một lựa chọn khả thi:

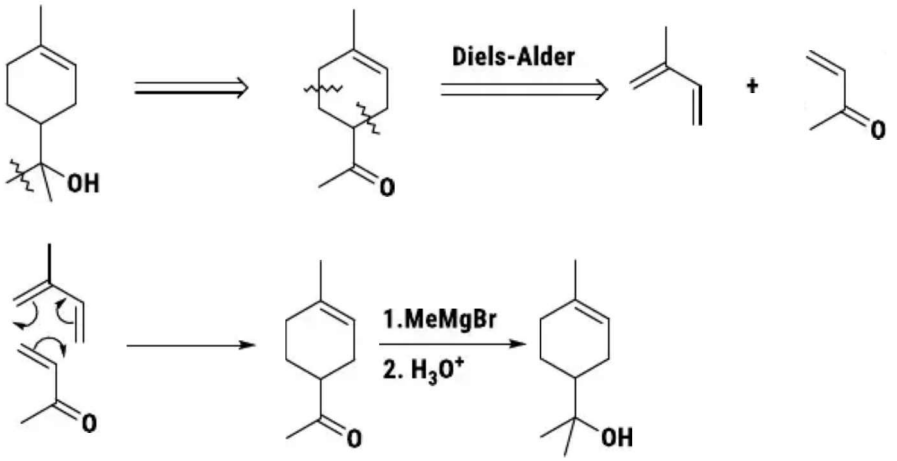

isoamyl nitrite
diiodomethane
Pd(PPh3)4, D
57

Chủ đề 50

Tổng hợp α-terpineol từ các hợp chất hữu cơ không quá 5 nguyên tử carbon, các tác nhân và điều kiện cần thiết có đủ.

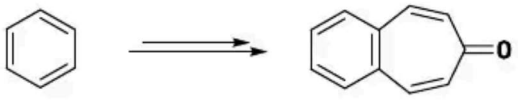
Hướng dẫn

Có thể thấy vòng cyclohexene trong terpineol là sản phẩm của phản ứng Diels – Alder. Mặt khác do terpineol có cấu trúc terpenoid nên có thể phân tách ra làm hai mảnh C5 có cấu trúc isoprene.

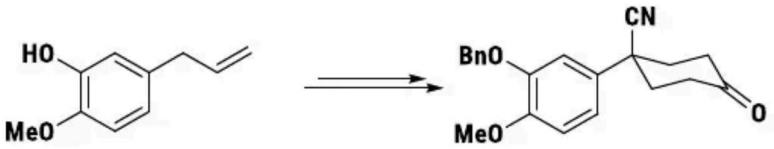


Chủ đề 51

1) Từ benzene và các hợp chất cần thiết chứa không quá 3 nguyên tử carbon trong phân tử hãy đề xuất sơ đồ (có điều kiện phản ứng) tổng hợp 4,5-benzotropone.



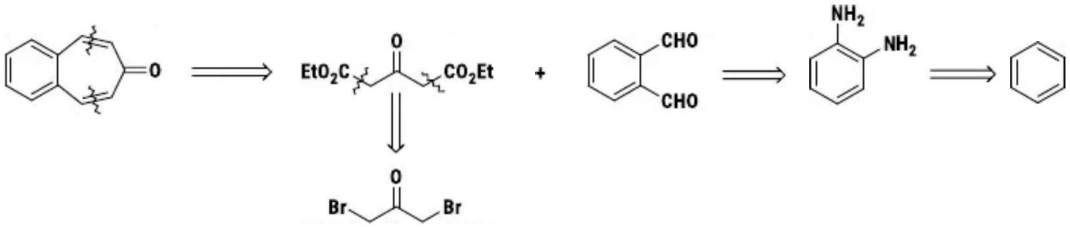
2) Từ eugenol là một hợp chất thiên nhiên có nhiều ứng dụng trong tổng hợp hương liệu và dược phẩm, hãy đề xuất sơ đồ tổng hợp chất sau đây (là trung gian trong tổng hợp Afrilo, một chất ức chế enzyme GSK phosphatase).



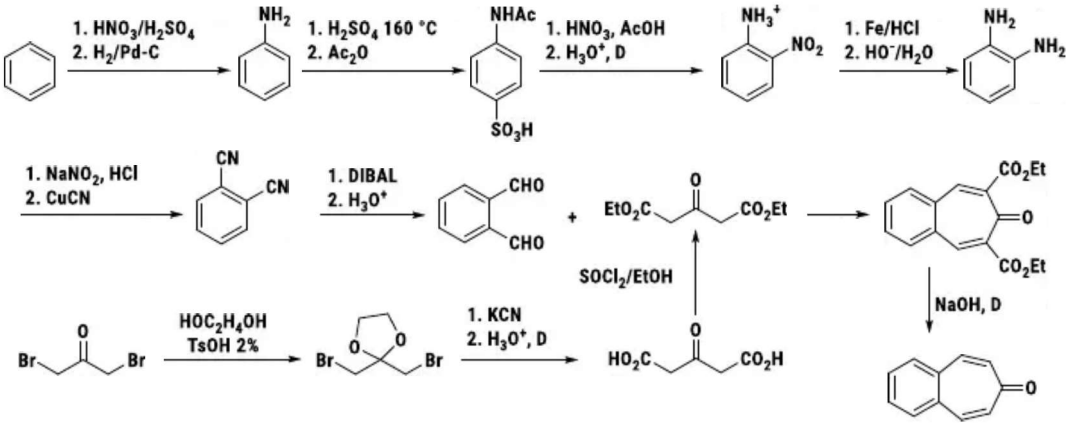
3) Từ chất cung cấp không quá hai nguyên tử carbon (chất có thể chứa nhiều hơn 2 carbon nhưng chỉ sử dụng không quá 2 carbon vào phản ứng) hãy đề xuất sơ đồ tổng hợp (kèm điều kiện) (E)-2-methylbut-2-enal.

Hướng dẫn

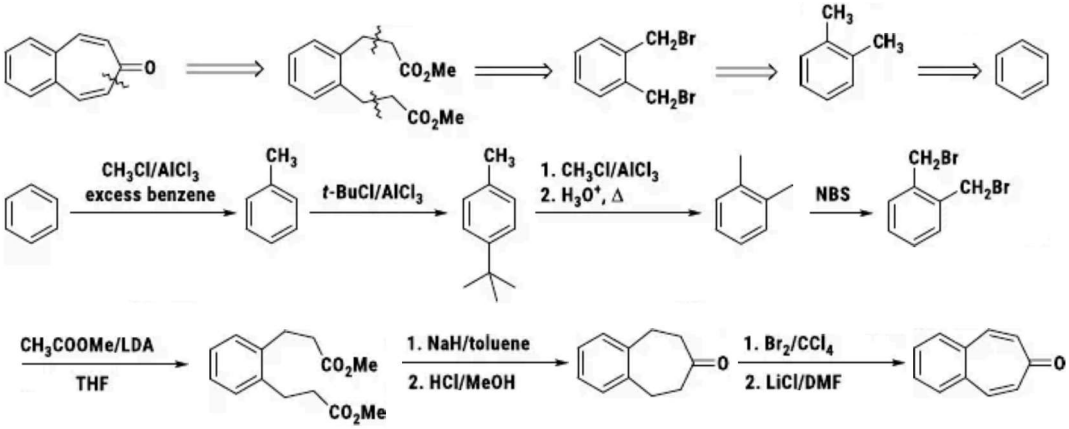
1) Có thể nhận thấy rằng hai liên kết đôi trong vòng cycloheptadienone có thể được tạo thành từ phản ứng aldol với benzene-1,2-dicarbaldehyde. Như vậy sơ đồ tổng hợp ngược của 4,5-benzotropone sẽ như sau:



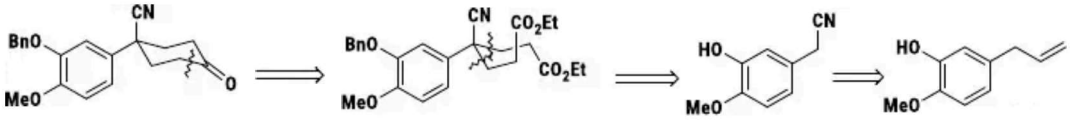
Từ đó có thể tổng hợp được chất yêu cầu theo sơ đồ:



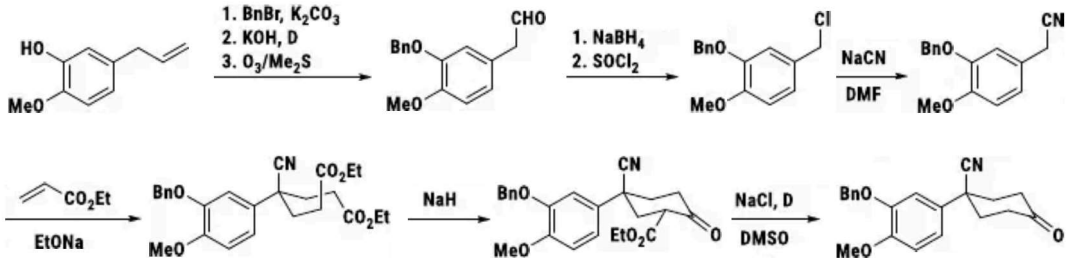
Tuy nhiên nhược điểm quan trọng của phương pháp này là sơ đồ tổng hợp quá dài. Một phương án ngắn hơn là sự tạo thành vòng cycloheptanone bằng phản ứng Dieckmann, quy trình này được đề xuất như sau:



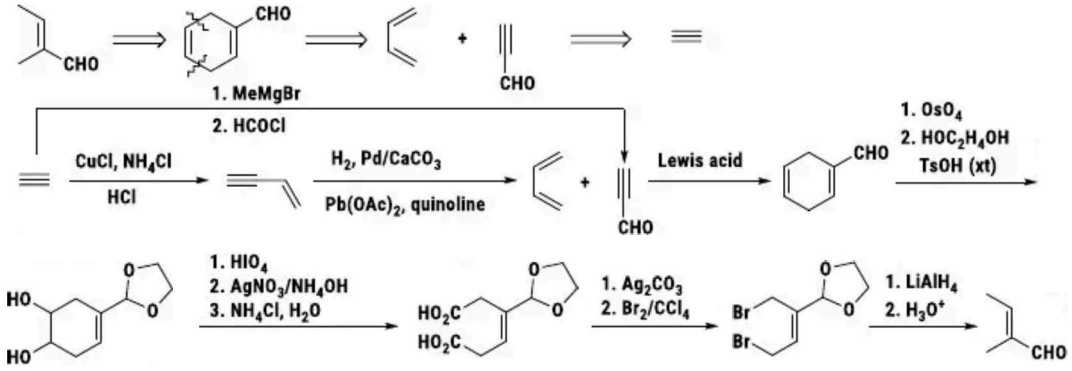
2) Có thể sử dụng phản ứng Dieckmann để xây dựng vòng cyclohexanone, từ đó có thể xây dựng sơ đồ tổng hợp ngược như sau:



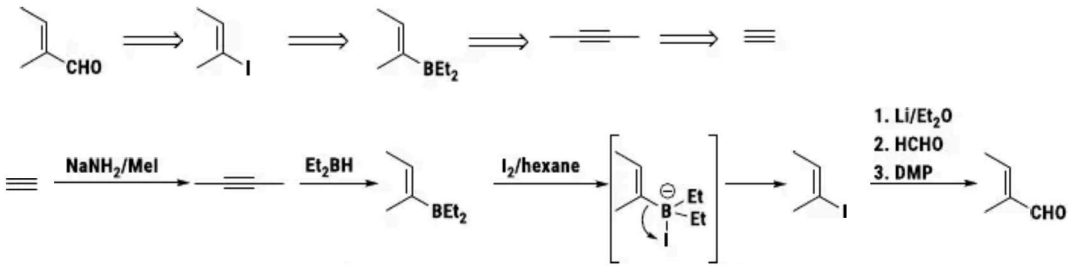
Như vậy chất trung gian có thể được tổng hợp bằng cách dưới đây:



3) Một vấn đề khó khăn là tổng hợp (E)-2-methylbut-2-enal với độ chính xác lập thể cao. Một cách để thu được chính xác đồng phân E là nối đôi ban đầu phải thuộc về một hệ thống vòng, từ hệ thống cyclohexadiene carbaldehyde có thể truy về được acethylene. Tức hợp chất yêu cầu có thể được tổng hợp dựa trên phản ứng Diels – Alder theo kế hoạch như sau:



Cách thức này tuy tổng hợp đúng lập thể (E)-2-methylbut-2-enal nhưng quá dài và đi qua HCOCl vốn không tồn tại. Một hướng đi ngắn gọn hơn là đi qua dẫn xuất iodide, vốn dễ dàng tạo thành dựa trên phản ứng của organoboron (đi từ ethylene và B_2H_6). Sự chuyển vị tạo thành RI xảy ra với sự bảo toàn lập thể alkene.

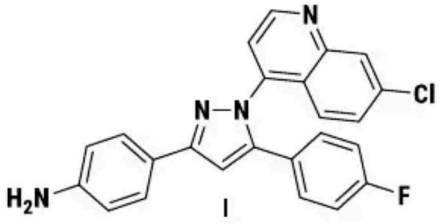


Chủ đề 52

1) Từ phenol, valine (acid 2-amino-3-methylbutanoic), DCC, Boc_2O, BnOH và các hợp chất chứa không quá 3 nguyên tử carbon, đề xuất sơ đồ tổng hợp Hemiasterlin-G.

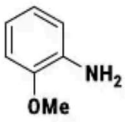
Hemiasterlin-G

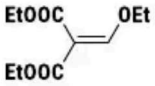
2) Chất **I** có hoạt tính kháng sốt rét là một dẫn xuất mới của chloroquine. Từ 4-aminoacetophenol, 4-fluorobenzaldehyde, 3-chloroaniline, diethyl 2-(ethoxymethylene)propandioate, Ac_2O và các hợp chất chứa không quá 3 nguyên tử carbon, đề xuất sơ đồ tổng hợp **I**. Cho biết các chất vô cơ và điều kiện phản ứng có đủ.

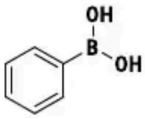


I

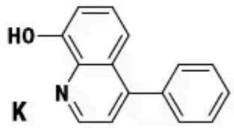
3) Đề xuất một sơ đồ tổng hợp chất **K** (là sản phẩm trung gian để chế tạo vật liệu bán dẫn hữu cơ) từ các hóa chất được cho dưới đây. Cho biết các chất vô cơ và điều kiện phản ứng có đủ.







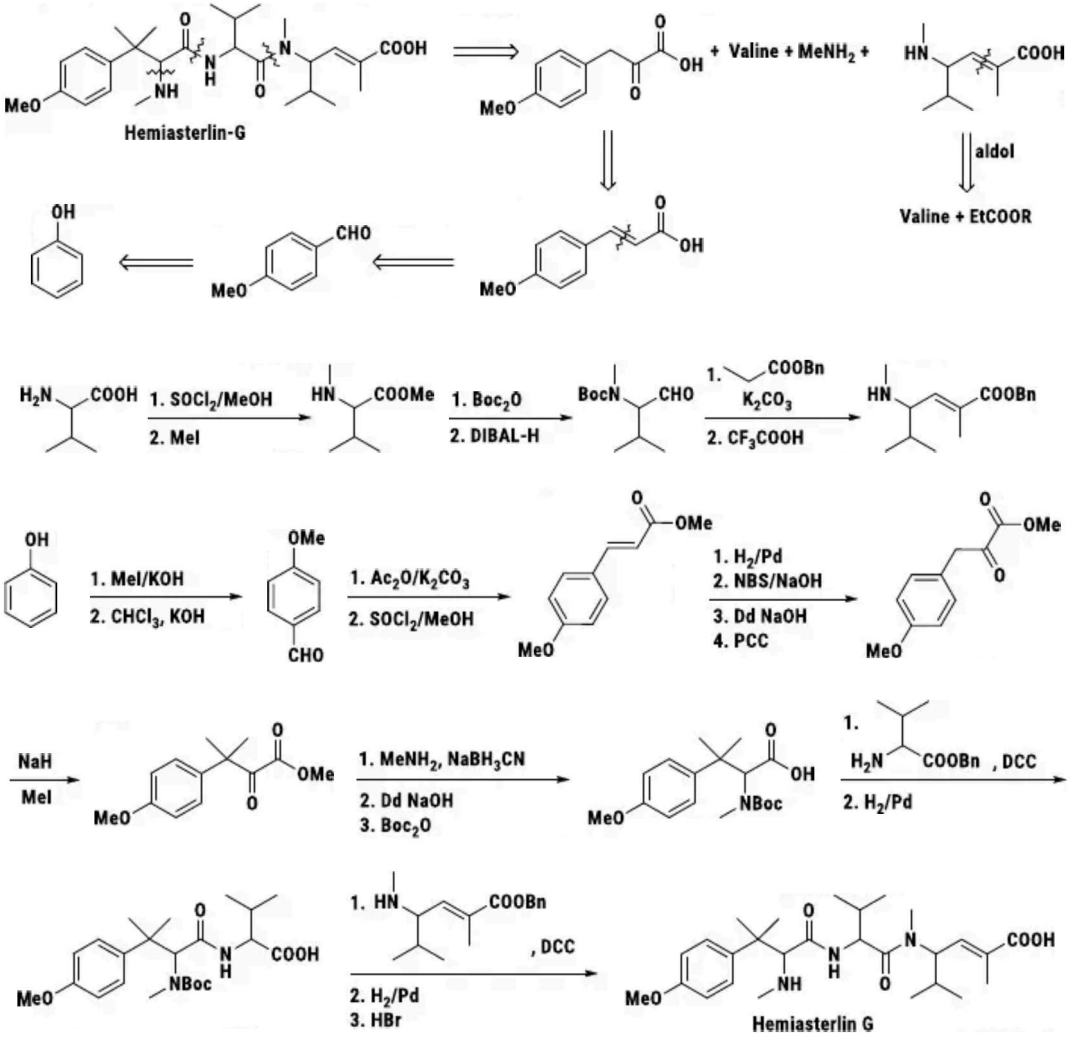
$Pd(Ph_3P)_4$



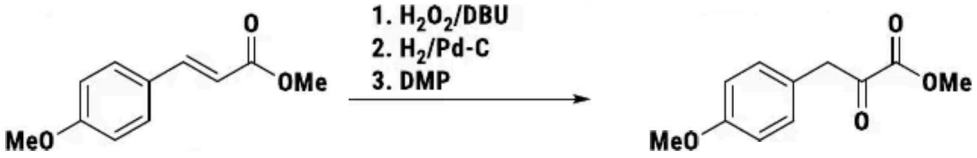
K

Hướng dẫn

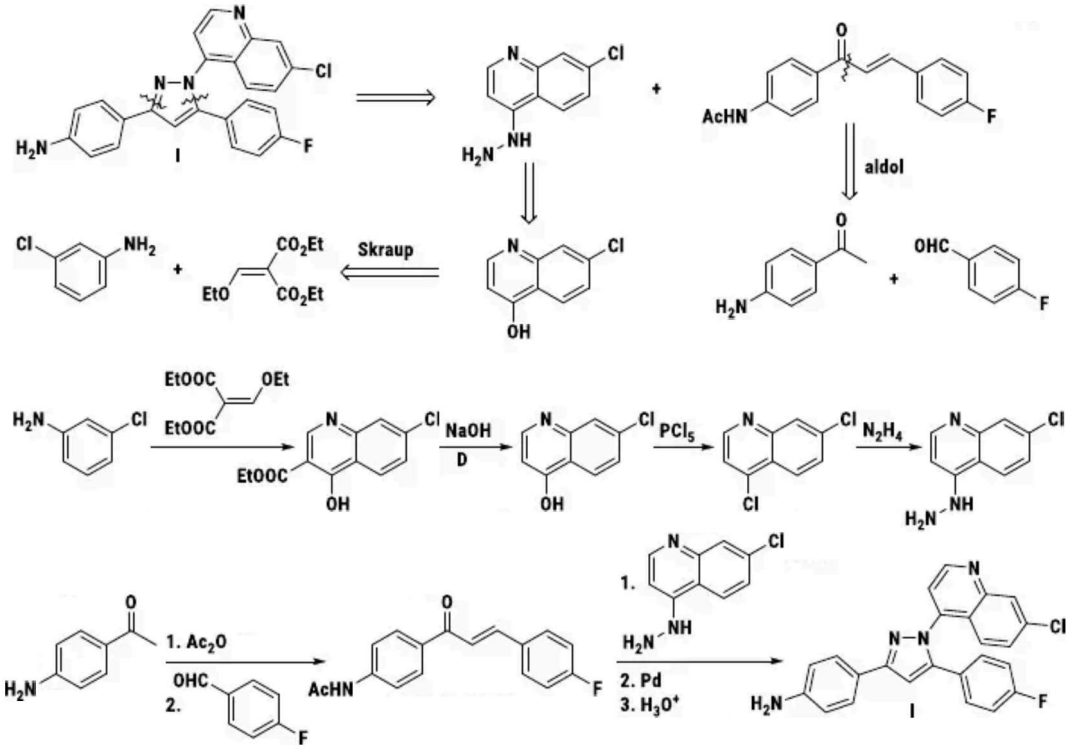
1) Có thể thấy rằng Hemiasterlin-G được tạo thành từ một dẫn xuất chứa không quá 3 carbon, valine và một dẫn xuất benzene thông qua liên kết amide. Dẫn xuất ketoacid thì có thể bắt đầu từ phenol thông qua phản ứng ngưng tụ Perkin.



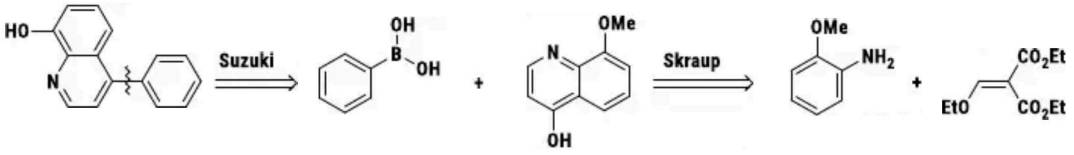
Nhược điểm của sơ đồ trên là sử dụng nhiều bước để tổng hợp ketoacid và luôn tiềm ẩn nguy cơ thủy phân nhóm ester. Một phương án ngắn hơn được đề xuất như sau:

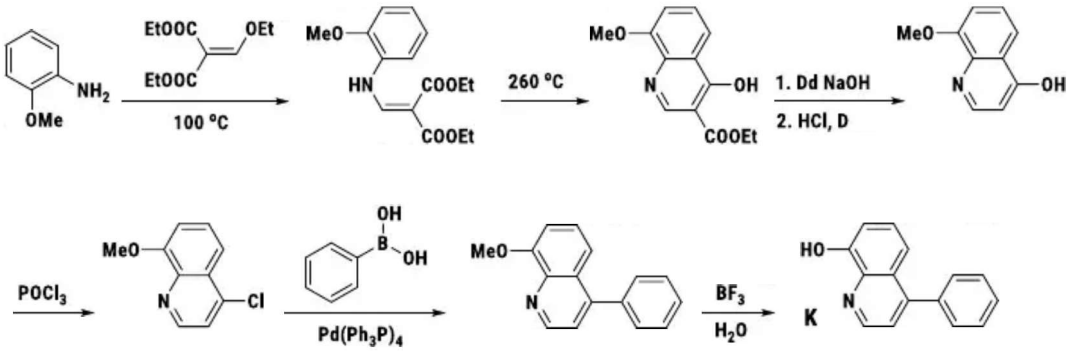


2) Có thể xây dựng dị vòng pyrazole dựa trên phản ứng giữa một dẫn xuất hydrazine và α,β-ketone chưa no. Hợp phần quinoline có thể được tổng hợp dựa trên phản ứng Skraup từ các chất đề bài yêu cầu.



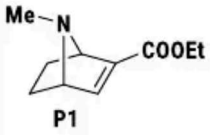
3) Với việc xuất hiện $PhB(OH)_2$ và $Pd(PPh_3)_4$ thì có thể tổng hợp chất yêu cầu dựa trên phản ứng Suzuki. Mặt khác hợp phần dị vòng quinoline có thể được tổng hợp bằng phản ứng Skraup.



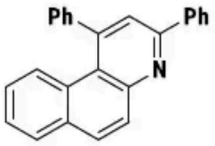

EtOOC
OEt
EtOOC
100 °C
NH2
OMe
MeO
HN
COOEt
COOEt
260 °C
MeO
N
OH
COOEt
1. Dd NaOH
2. HCl, D
MeO
N
OH
POCl3
MeO
N
Cl
OH
B
OH
Pd(Ph3P)4
MeO
N
BF3
H2O
HO
N
K

Chủ đề 53

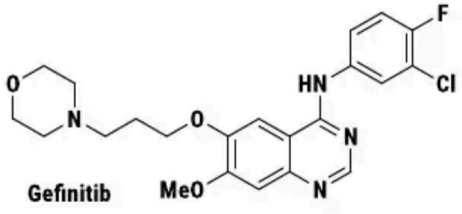
Cho các chất sau:



P1



P2



Gefinitib

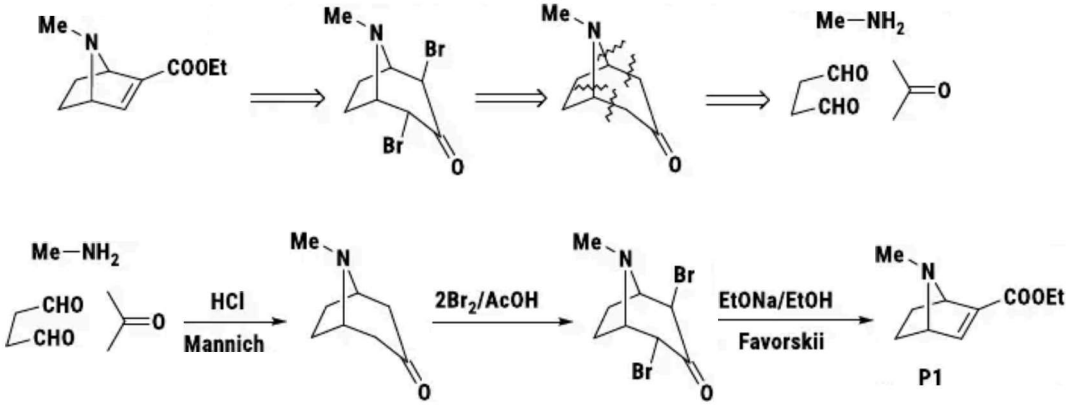
1) Từ acetone, butandial, methylamine, EtOH và EtONa, đề xuất sơ đồ tổng hợp chất **P1**.

2) Từ naphthalene và các dẫn xuất khác của benzene, đề xuất sơ đồ tổng hợp chất **P2**.

3) Gefinitib sử dụng để bào chế thuốc trị ung thư phổi và ung thư vú thông qua tín hiệu thụ thể tăng trưởng biểu bì trong các tế bào đích. Từ 3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde, benzene, morpholine (C_4H_9NO) và các hợp chất chứa không quá 3 nguyên tử carbon, đề xuất sơ đồ tổng hợp gefinitib.

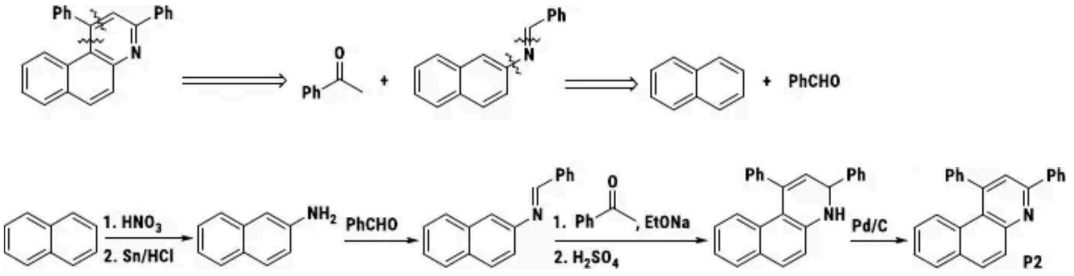
Hướng dẫn

1) Một phương án thú vị để tổng hợp khung bicyclo P1 là phản ứng rút vòng Favorskii, như vậy cần xuất phát từ chất đầu là dẫn xuất tropanone, vốn dễ dàng được điều chế từ các hóa chất cho sẵn dựa trên phản ứng Mannich:

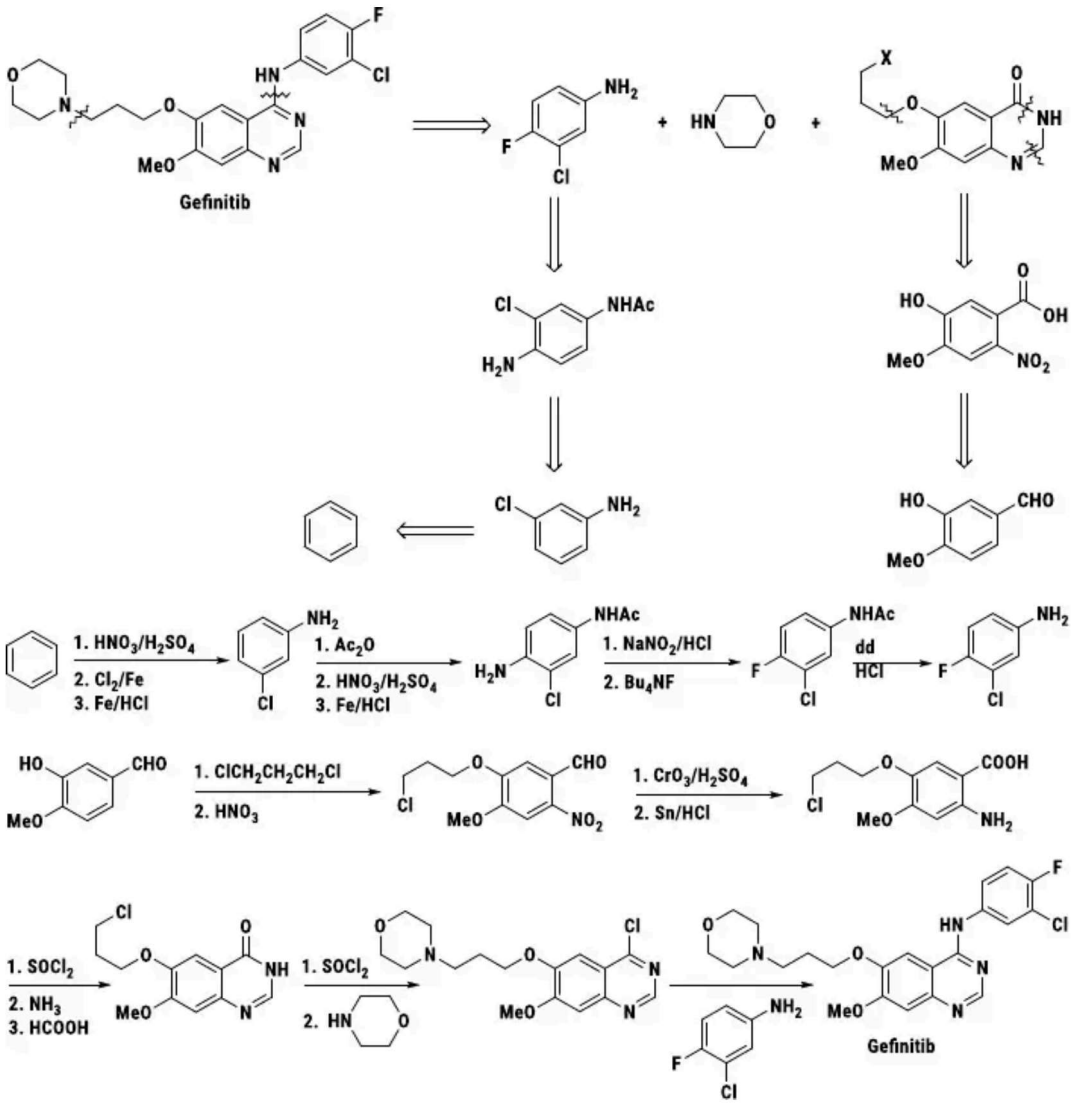


Đây là một phương án độc đáo và có lẽ cũng là cách tốt nhất để thu được **P1**, tuy nhiên cách tổng hợp ngược này không dễ nhận ra.

2) Do chất cuối khác chất đầu một khung pyridine nên quá trình tổng hợp chỉ là làm thế nào xây dựng dị vòng chứa nitrogen. Dựa trên các nguyên liệu đầu có thể thấy các phản ứng ngưng tụ sẽ đóng vai trò then chốt.

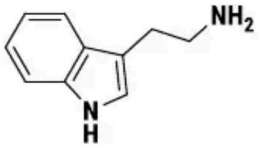


3) Gefinitib được tạo thành từ ba hợp phần, dẫn xuất aniline thơm (đi từ benzene), morpholine (đầu bài cho trước) và dẫn xuất quinazoline có thể được tổng hợp từ 3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde. Như vậy sơ đồ tổng hợp ngược sẽ như sau:

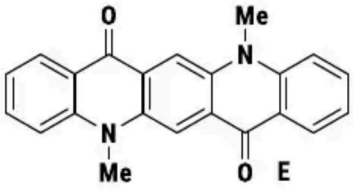

Gefinitib
1. HNO3/H2SO4
2. Cl2/Fe
3. Fe/HCl
1. Ac2O
2. HNO3/H2SO4
3. Fe/HCl
1. NaNO2/HCl
2. Bu4NF
dd
HCl
1. ClCH2CH2CH2Cl
2. HNO3
1. CrO3/H2SO4
2. Sn/HCl
1. SOCl2
2. NH3
3. HCOOH
1. SOCl2
2. HN
Gefinitib

Chủ đề 54

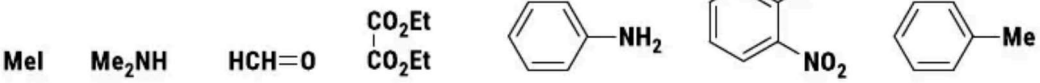
Tryptamine là tiền chất phổ biến đối với nhiều hormon và là chất dẫn truyền thần kinh. Hợp chất **E** có thể được dùng làm vật liệu phát quang hữu cơ trong các màn hình OLED. Hãy viết sơ đồ phản ứng tổng hợp trytamine và hợp chất **E** từ các chất cho dưới đây:



Tryptamine

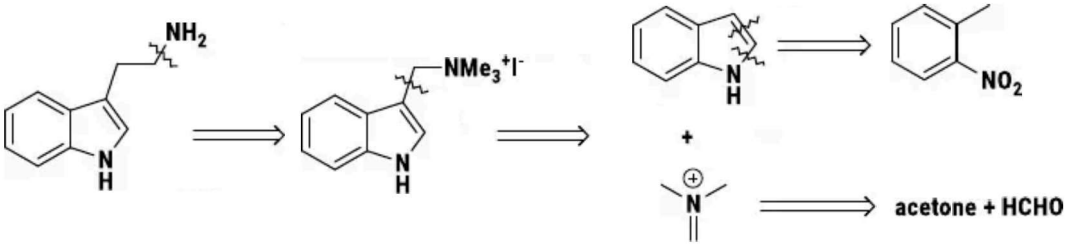


E

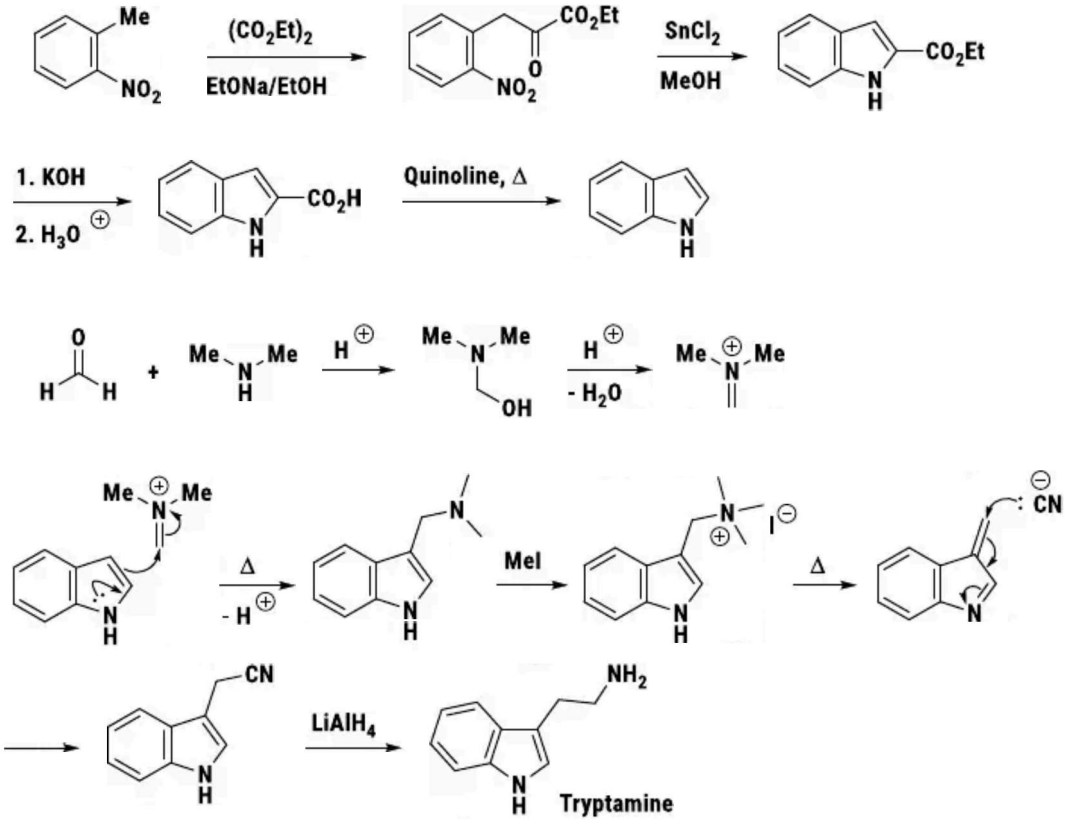


Hướng dẫn

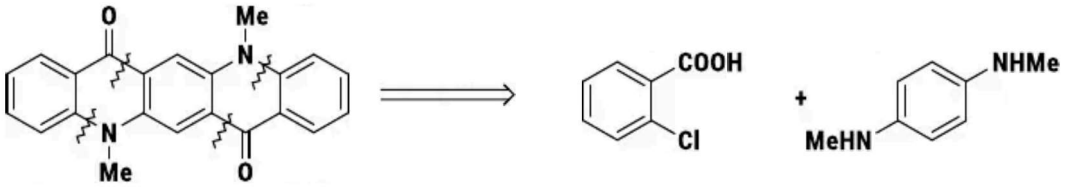
1) Có thể thấy ngay rằng tryptamine là một dẫn xuất thế ở vị trí 3 của indole, tức điều quan trọng phải tạo được vòng indole, vốn chỉ có thể đi từ o-nitrotoluene, còn nhánh amine của tryptamine có thể được tạo thành bằng nhiều cách, nhưng đơn giản nhất là sử dụng phản ứng Mannich. Như vậy sơ đồ tổng hợp ngược sẽ như sau:



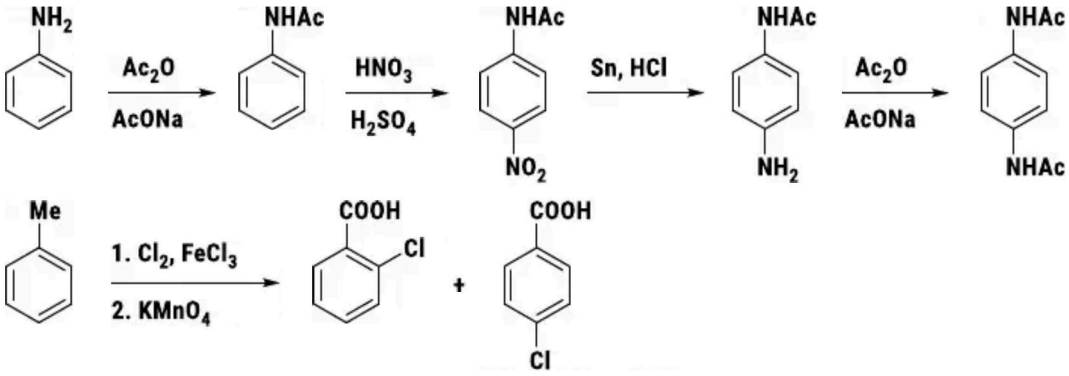
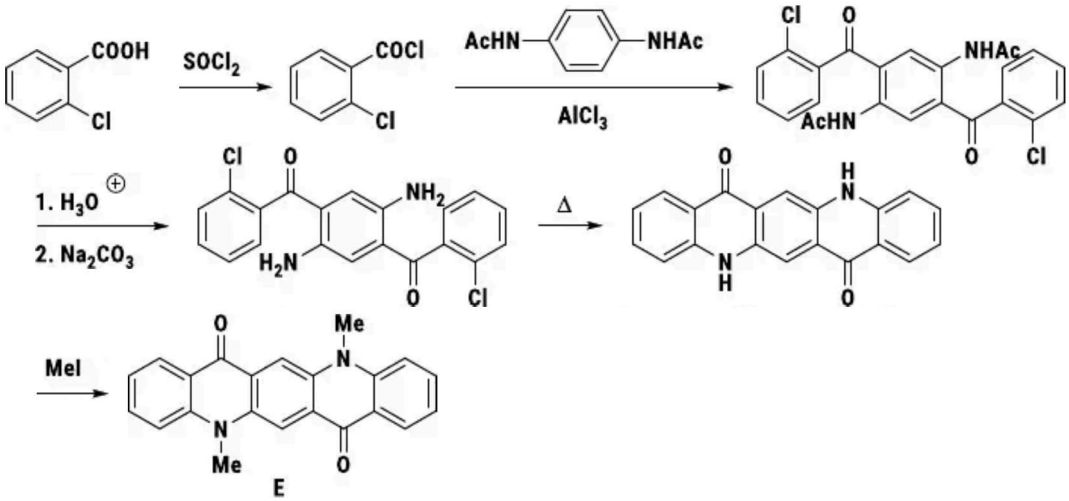
Từ đó tryptamine có thể được tổng hợp theo sơ đồ dưới:



2) Với hợp chất OLED E, có thể thấy do cấu trúc đối xứng nên có thể dễ dàng phân tích nó thành hai hợp phần đơn giản vốn có thể được tổng hợp dễ dàng từ các nguyên liệu đề bài yêu cầu (không phân tích):



Sơ đồ tổng hợp chất **E**:



Tách lấy đồng phân *o*-chlorobenzoic acid, sau đó: